

FRÜHERKENNUNG DER BAUCHTUMOREN
IM RAHMEN DER KINDERVORSORGE

von

Luitgard Jensen, geb. Bauernfeind

aus

Bamberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546216_0026

Aus der Kinderklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. Stehr

FRÜHERKENNUNG DER BAUCHTUMOREN IM RAHMEN DER KINDERVORSORGE

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Luitgard Jensen, geb. Bauernfeind
aus
Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Priv.-Doz. Dr. H.U. Schwenk
Korreferent: Prof. Dr. K. Stehr

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.1981

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Patienten und Resultate	5
3. Diskussion	11
3.1. Wilms Tumor	11
3.1.1. Vorkommen	11
3.1.2. Mißbildungen beim Wilms Tumor	12
3.1.3. Symptome, Diagnostik	15
3.1.4. Pathologie	16
3.1.5. Metastasierung und Stadienein- teilung	17
3.1.6. Therapie	21
3.1.7. Prognose	26
3.2. Neuroblastom	30
3.2.1. Vorkommen	30
3.2.2. Pathologie und Histogenese	30
3.2.3. Ätiologie	32
3.2.4. Diagnostik und Symptome	33
3.2.5. Katecholamine und ihre patho- physiologische Bedeutung beim Neuroblastom	34
3.2.6. Metastasierung und Stadienein- teilung	39
3.2.7. Therapie	41
3.2.8. Prognose	43
3.3. Früherkennungsmaßnahmen	47
3.3.1. Bedeutung der Früherkennung	47
3.3.2. Theorie der Screening Tests	50
3.3.3. Formen der Früherkennung	52
3.3.3.1. Katecholamine in der Diagnostik des Neuroblastoms	53

	Seite
3.3.3.2. Carcinofetale Antigene	57
3.3.3.2.1. Carcinoembryonales Antigen (CEA)	58
3.3.3.2.2. Alpha-Fetoprotein (AFP)	60
3.3.3.2.3. Alpha ₂ H-Fetoprotein	63
3.3.3.3. Immunkomplexe	64
3.4. Schlußfolgerungen	65
4. Zusammenfassung	68
5. Literaturverzeichnis	69

1. Einleitung

Seit dem 1.7. 1971 besteht in der Bundesrepublik Deutschland ein Vorsorgeprogramm für Kinder bis zur Vollendung des vierten Lebensjahres, das 1976 noch um eine Untersuchung erweitert wurde. Als wesentliches Ziel verfolgen die Begründer dieses Vorsorgeprogramms die Früherkennung von Krankheiten, die "im besonderen Maße die Entwicklung des Kindes gefährden". Die aufgeführten Krankheitsgruppen umfassen Störungen der Neugeborenenperiode, angeborene Stoffwechselstörungen, endokrine Störungen, Blutkrankheiten, Entwicklungs- und Verhaltensstörungen, daneben Erkrankungen der Mundhöhle und der Zähne, des Nervensystems und der Sinnesorgane, der Haut und der Geschlechtsorgane. Auch auf Fehlbildungen und Funktionsstörungen von Herz und Kreislauf, der Atmungsorgane, der Nieren und Harnwege, des Skeletts und der Muskulatur sowie auf multiple Fehlbildungen wird hingewiesen. Den Neubildungen wurde bisher kein eigener Abschnitt gewidmet. Auf den Blättern zur Befunderhebung in den Vorsorgeheften ist unter der Rubrik "Bauchorgane" lediglich "Lebervergrößerung, Milzvergrößerung und andere pathologische Resistenzen" angegeben (1).

Eine Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse dieser Früherkennungsmaßnahmen des Jahres 1972 wurde vom Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland in Köln veranlaßt (2). An der Spitze der diagnostizierten Krankheitsbilder aller Untersuchungen zusammengekommen, stehen orthopädische Fehlbildungen mit Ausnahme der Hüftgelenksanomalien mit einem Anteil von 3,79%, gefolgt von den Hüftgelenksanomalien mit einem Anteil von 3,25%. Als nächsthäufige Diagnosen werden nichtorthopädische Fehlbildungen und Augenfehler genannt. Unerwähnt

bleiben auch in dieser Aufstellung die Neubildungen.

Insgesamt gesehen sind dies zwar seltene Erkrankungen. Man sollte sich aber vor Augen führen, daß, nachdem in unserem Jahrhundert Infektionskrankheiten kaum noch Todesfälle fordern, die Zahl der Todesursachen aufgrund von Neubildungen nur noch von der Zahl der bei Unfällen gestorbenen Kindern übertroffen wird (3). Da in Deutschland derzeit kein funktionstüchtiges Tumorregister existiert, sei zunächst anhand internationaler Studien die Häufigkeit dieser Erkrankungen aufgezeigt:

In den Vereinigten Staaten starben in der Zeitspanne zwischen 1960 und 1964 1.535 Kinder an den direkten Folgen des Neuroblastoms. Die jährliche Todesrate dieses Tumors wird nach Leukämien und Gliomen auf 10 pro 1 Mio Kinder von 0 bis 4 Jahren und auf 4 pro 1 Mio in der Altersgruppe von 5 bis 9 Jahren geschätzt (4).

Das Vorkommen des Wilms Tumor wird auf 4 bis 10 Fälle pro 100.000 Lebendgeborener geschätzt (5,6). JEREB und EKLUND berichten von einer Häufigkeit von 2 Fällen auf eine Mio der Gesamtbevölkerung in Schweden (Cancer incidence in Sweden, Annual report 1967) (7). Mindestens 50% dieser Fälle entfallen auf die Altersgruppe von 0 bis 3 Jahren und insgesamt 90% auf Kinder unter 10 Jahren.

Die früher gebräuchliche Behandlung dieser Tumoren bestand aus chirurgischen Maßnahmen und Röntgenbestrahlung. Die Einführung zusätzlicher Chemotherapie ließ die Überlebensrate beim Wilms Tumor, der lokalisiert blieb, auf ungefähr 80% ansteigen. Wenn bereits Metastasen gesetzt waren, konnte nur mehr eine Überlebensrate von 50% erreicht werden (8). Somit kann heute aus einer Mortalitätsstatistik nicht mehr die Häufigkeit dieses Tumors abgelesen werden.

Obwohl auf diese Weise die integrierte Kombinationsbehandlung beim Wilms Tumor und wenn auch in geringerem Ausmaß beim Neuroblastom die Behandlungsergebnisse entschieden verbessert hat, muß doch betont werden, daß die Entdeckung der Krankheit in einem frühen Stadium wesentlich zur Prognose der Heilung beiträgt.

So besteht für Kinder unter einem Lebensjahr die Überlebenschance beim Neuroblastom 60%, für einjährige 21%, für Kinder zwischen 2 und 7 Jahren nur noch 10%, wie bei einer Untersuchung von 212 Fällen von 1942-1965 festgestellt werden konnte (9).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt befinden sich laborchemische Screeningmethoden zur Früherkennung noch im Entwicklungsstadium und können noch nicht eingesetzt werden. Daher stellen wir uns die Frage, ob im Zusammenhang mit dem Vorsorgeprogramm für Kinder die Früherkennung von Bauchtumoren im Kindesalter verbessert werden kann. Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Wie häufig ist heute bereits die prozentuale Früherkennungsrate maligner Tumoren im Vorsorgealter, die bei einer Vorsorgeuntersuchung gefunden werden?
- Unterscheidet sich das Krankheitsstadium der bei der Vorsorgeuntersuchung entdeckten Tumoren von den Krankheitsstadien der Tumoren, die bei anderer Gelegenheit nachgewiesen werden? In diesem Zusammenhang soll so der Wert von Früherkennungsmaßnahmen, also die tatsächliche Früherkennung, beleuchtet werden.

- Worauf beruht die Diagnoseverschleppung am meisten?
Liegt dies an einer Fehlinterpretation bzw. an der mangelhaften Kontrolle bei fraglichem Tastbefund?
- Ist zu erwarten, daß bei den zusätzlich neu eingeführten Untersuchungsterminen im sechsten bis siebten Lebensmonat noch mehr Tumoren durch die Vorsorgeuntersuchungen entdeckt werden können?
- Wie ist die Wachstumsgeschwindigkeit der Bauchtumoren, da hiervon wesentlich die Vorsorgeerkennungsrate abhängt?

2. Patienten und Resultate

Seit dem 1.7.1971 besteht das Vorsorgeprogramm für Kinder. Patienten der Universitätskinderklinik Erlangen und der Städtischen Kinderklinik Nürnberg, die bei Diagnosestellung eines Bauchtumors das fünfte Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, fanden Aufnahme in die Untersuchung. Der Zeitraum der Untersuchung erstreckte sich vom 1.7.1971 bis zum 31.3.1977.

Es fanden sich dabei 51 Kinder mit Bauchtumoren, die sich folgendermaßen unterteilen ließen:

Wilms Tumoren	25
Neuroblastome	15
Hepatoblastome	3
Hämangiom	1
Teratome	3
Mesoblastische Nephrome	2
Leberhämangiom	1
Enterocystom	1

Von diesen 51 Tumoren wurden 8 anlässlich einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt. Bemerkenswerterweise wurde bei 4 von diesen 8 Patienten bereits als Einweisungsdiagnose "Tumor" angegeben. Bei drei der Patienten wurden Splenomegalie beziehungsweise Hepatomegalie angegeben. Einmal war Obstipation der Grund, eine weitergehende Diagnostik in der Klinik zu veranlassen.

Aus Tabelle 1 ist zu ersehen, daß 7 der bei der Vorsorgeuntersuchung gestellten Diagnosen im ersten Lebensjahr, also einem Zeitraum, in den 6 der Untersuchungen fallen, erfolgten. Im Vergleich dazu zeigt die Altersgraphik der Übrigen Kinder (Abb. 1) eine Streuung mit

einem deutlichen Gipfel bei den Altersgruppen zwischen dem zweiten und dritten und dem dritten und vierten Lebensjahr.

Patient	Alter bei Diagnose	Einweisungs- bzw. Verdachtsdiagnose	Postop. Diagnose	Stadium
1. S.M.	8 Wo.	Obstipation	Wilmstumor	I
2. S.L.	23 Mon.	Splenomegalie	"	I
3. K.U.	9 Mon.	Tumor	"	I
4. B.N.	11 Mon.	Splenomegalie	"	I
5. K.A.	9 Mon.	Tumor	Neurobl.	I
6. G.M.	6 Mon.	Hepatomegalie	"	II
7. G.D.	6 Mon.	Tumor	"	III
8. N.F.	10 Tage	Tumor	Leber- hämangiom	

Tab. 1: Bauchtumoren, die im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt wurden.

Besonders wichtig ist es, den Vergleich zwischen den Stadien der Tumoren, die anlässlich der Vorsorgeuntersuchung und denen, die bei anderer Gelegenheit entdeckt wurden, anzustellen. Der Stadieneinteilung bei den Wilms Tumoren wurde die Klassifikation von D'ANGIO (10) zugrunde gelegt. Die Einteilung der Neuroblastome erfolgte nach EVANS, D'ANGIO und RANDOLPH (11).

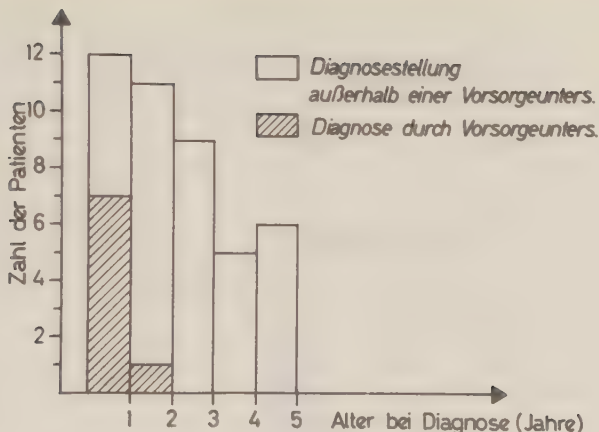


Abb. 1: Alter der Kinder bei Diagnosestellung

Wie Abbildung 2 A zu verdeutlichen vermag, konnten alle 4, der bei der Vorsorgeuntersuchung entdeckten Wilms Tumoren aufgrund der postoperativen Diagnose dem Stadium I zugeordnet werden. Bei den drei Neuroblastomen ergaben sich je ein Stadium I, Stadium II und Stadium III.

Im Vergleich dazu konnte bei den Wilms Tumoren, die nicht anlässlich einer Vorsorgeuntersuchung gefunden wurden, eine deutliche Streuung der Stadien festgestellt werden. Bei der Gruppe der Neuroblastome fanden sich ausschließlich Stadien III und IV, wobei das Stadium IV mit einem zahlenmäßigen Übergewicht von sechs Fällen gegenüber von 2 Fällen des Stadium III vertreten war.

Ⓐ Verteilung der Krankheitsstadien bei Entdeckung durch Vorsorgeuntersuchung



Ⓑ Entdeckung außerhalb der Vorsorgeuntersuchung

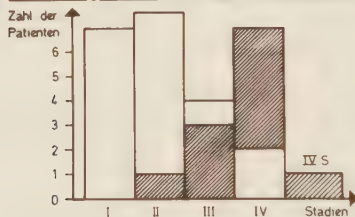


Abb 2: Krankheitsstadien bei Entdeckung durch die Vorsorgeuntersuchung im Vergleich mit den Krankheitsstadien bei Entdeckung außerhalb der Vorsorgeuntersuchung.

Bei der Auswertung der anderen Tumoren ergab sich, daß die drei Hepatoblastome, die außerhalb der Vorsorgeuntersuchung entdeckt wurden, sich bei der durchgeführten Probelaparatomie als inoperabel erwiesen. Der Tumor hatte schon einen Überwiegenden Teil der Leber durchsetzt.

Die Bedeutung der Vorsorgeuntersuchung ist wesentlich abhängig von der Wachstumsgeschwindigkeit des Wilms

Tumor und des Neuroblastoms. Wichtig wäre es zu wissen, innerhalb welcher Zeitspanne sich der Tumor von einer palpablen Resistenz zu einer Größe, die eine deutliche Vorwölbung des Abdomens erkennen läßt, entwickelt oder durch die Massenvermehrung Symptome wie Miktions- und Defäkationsstörungen hervorruft. Bei diesen Anzeichen und zum Beispiel bei einer Makrohämaturie, die bei einem von vier Fällen eines Wilms Tumor angegeben wird und als ein Zeichen für ein fortgeschrittenes Stadium des Wilms Tumor anzusehen ist, würden die Eltern das Kind sicherlich auch außerhalb der Vorsorgeuntersuchung dem Arzt vorstellen. Wenn die Wachstumsgeschwindigkeit niedrig ist, kann der Tumor subklinisch bei sorgfältiger Palpation über Monate intraabdominell getastet werden. Ist die Wachstumsgeschwindigkeit dagegen hoch, können Vorsorgeuntersuchungen für die Diagnosestellung kaum zum Zuge kommen. Die Kenntnisse hierüber sind noch spärlich und beschränken sich lediglich auf Einzelbeobachtungen.

Bei zweien der Kinder des untersuchten Patientengutes konnte das Wachstum von Wilms Tumoren über eine unterschiedliche Zeitdauer verfolgt werden.

Fall 1:

Bei dem 11 Monate alten Patienten B.N. wurde der anlässlich der Vorsorgeuntersuchung festgestellte Wilms Tumor zunächst für eine Splenomegalie gehalten und über 2 1/2 Wochen beobachtet. Der Tastbefund blieb während dieser Zeit unverändert. Die postoperative Diagnose lautete Wilms Tumor im Stadium I.

Fall 2:

Bei einem 2-jährigen Jungen konnte ein als Milzvergrößerung angesehener Wilms Tumor sogar über 3 1/2 Monate beobachtet und dokumentiert werden. Die im Blutbild des

Jungen festgestellte Monozytose und rezidivierende Fieberschübe ließen eine infektiöse Mononukleose als Krankheitsursache vermuten. Der Tastbefund hatte sich unterdessen in der Größe konstant gehalten. Bei der Operation fand man einen Wilms Tumor, der auf die Niere beschränkt geblieben war und die Nierenkapsel noch nicht durchbrochen hatte.

3. Diskussion

Wie im vorangegangenen Abschnitt dargestellt werden konnte, handelt es sich bei den in der Vorsorgeuntersuchung festgestellten Tumoren vorwiegend um Wilms Tumor und Neuroblastom. Daher soll im folgenden näher auf Ätiologie, Pathologie, Therapiemöglichkeiten und Heilungsaussichten dieser Tumoren eingegangen werden, um so die Maßnahmen zur Früherkennung besser bewerten zu können.

3.1. Wilms Tumor

3.1.1. Vorkommen

Der von Max Wilms erstmals beschriebene Tumor der Niere ist schon in der frühen Embryonalentwicklung der Niere angelegt. Es liegt nun der Schluß nahe, daß diese Geschwulst auf einer erblichen Genfehlsteuerung beruhen könnte, was mit einem unterschiedlichen Auftreten in verschiedenen Völkern belegt werden könnte. INNIS stellte die Häufigkeit des Wilms Tumor bei Kindern unter 14 Jahren aus 15 Ländern aller fünf Kontinente einander gegenüber und fand eine Häufigkeit zwischen 4,6 und 10 Neuerkrankungen pro Jahr und 1 Mio Kinder unter 14 Jahren (12). YOUNG und MILLER errechneten eine durchschnittliche Erkrankungsrate von 7,8 auf eine Mio Kinder unter 15 Jahren weißer und schwarzer Hautfarbe (13). Die bemerkenswert gleichmäßige Häufigkeit des Wilms Tumor zeigt, daß Rasse, Klima und Umweltfaktoren seine Entstehung nicht beeinflussen. In der Bundesrepublik Deutschland kann daher mit 60 bis 100 Neuerkrankungen pro Jahr gerechnet werden (9). Dem Wilms Tumor kommt

wegen seines regelmäßigen Auftretens Bedeutung als Index-Krebs im Kindesalter zu, da er auch meist sicher diagnostiziert werden kann (14).

3.1.2. Mißbildungen beim Wilms Tumor

Bemerkenswert ist das vermehrte Auftreten von Mißbildungen bei Kindern mit Wilms Tumor. MILLER (15) beschrieb erstmals 1964 nach Durchsicht von 440 Krankengeschichten eine Rate von 15% mißgebildeter Kinder mit Wilms Tumor. Berichte anderer Autoren konnten das Zusammentreffen bestimmter Mißbildungen wie Fehlbildungen des Urogenitaltraktes, Hemihypertrophie von Gliedmaßen oder einer ganzen Körperhälfte, Aniridie und Wilms Tumor bestätigen.

Autor	Aniridie	Hemihypertrophie	Urogenitale Mißbild.	Zahl der Fälle
Miller (15)	6	3	25	440
Fraumeni (16)	5	7		225
Ledlie & Mynors (17)	1	5	7	335
Lampert (9)		1		23
Pendergrass (18)	6	16	24	547
Lemerle (19)	4	4	19	248

Tab 2: Mißbildungen beim Wilms Tumor

Das Auftreten der Aniridie in der Gesamtbevölkerung wird auf 1:50.000 bis 1:100.000 geschätzt. Dies umfaßt

beide Formen der Aniridie: die familiär auftretende Form und die sporadisch congenitale Form, die im Verhältnis 1:3 vorkommen. MILLER, PILLING und FRAUMENI (15,20,21) fanden, daß es sich bei der Aniridie in Verbindung mit dem Wilms Tumor ausschließlich um die sporadisch congenitale Aniridie handelte. Die Untersuchung von FRAUMENI (21) erbrachte 5 Kinder mit Wilms Tumor bei 15 Fällen sporadisch congenitaler Aniridie. Die Ergebnisse von PILLING (20) deckten sich weitgehend mit denen FRAUMENIs. Er fand einen Anteil von 7 Fällen von Wilms Tumor unter 20 Patienten mit sporadisch congenitaler Aniridie, was einem Anteil von $1/3$ entspräche. Bei der familiären Aniridie konnte kein Wilms Tumor gefunden werden.

Die Hemihypertrophie ist eine relativ seltene Mißbildung, die bei Kindern bis zum sechsten Lebensjahr mit einem Auftreten von 1:14.300 angegeben werden kann. Die Hemihypertrophie ist abzugrenzen von einer Hemiatrophie der kontralateralen Körperhälfte mit Muskelschwäche und neurologischen Defekten und dem Klippel-Trénaunay-Syndrom, das auf Gefäßmißbildungen und daraus resultierendem Riesenwuchs des betreffenden Körperteils beruht. Bei der anlagemäßigen Hypertrophie sind neben dem Wilms Tumor auch andere Tumoren beschrieben worden: Nebennierenkarzinome und -adenome, Hepatoblastome, ein Neuroblastom, ein Lungsarkom und die Kombination von Wilms Tumor und NNR Tumor.

Bei den Mißbildungen des Urogenitaltrakts sind zu nennen Kryptorchismus, Doppelniere, Hufeisenniere und Hypospadie (15). Diese Anomalien, die relativ häufig beim Wilms Tumor zu beobachten sind, legen die Vermutung nahe, daß die Bildung des Tumors durch den Urogenitaltrakt betreffende teratogene Faktoren induziert wird.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf das Auftreten von Anomalien bei bilateralem Wilms Tumor gelegt werden. BOND (22) berichtet von einer Serie von 87 Patienten mit Wilms Tumor, wovon 11 (13%) bilateralen Befall aufwiesen. 6 Patienten hatten gleichzeitigen bilateralen Tumor, 2 hatten Tumoren in jeder Seite einer Hufeisenniere und 3 Patienten entwickelten später in der nicht betroffenen Niere einen Tumor. Bemerkenswert ist die Mißbildungsrate bei diesen Kindern nämlich 5 von 11. Das Alter der Mütter der Patienten mit bilateralem Tumor war bei sieben der acht Kinder über 30 Jahre. Diese erheblich vermehrte Häufigkeit von Mißbildungen bei bilateralem Tumor im Vergleich zum unilateralen Wilms Tumor und das höhere Alter der Mütter stützt die Hypothese, daß dem bilateralen, meist multifocalem Tumor ein anderer Mutationsmodus zugrundeliegt.

Auch andere, mit dem Wilms Tumor vergesellschaftete Mißbildungen werden beschrieben: Hämangiome, Pigmentnaevi, Hamartome. PENDERGRASS (18) beobachtete auch sechs multiple primäre Tumoren bei seinem Krankengut von 547 Patienten. Unter Berücksichtigung geringfügigen Mißbildungen wurde bei einem Patientenkollektiv eine Mißbildungsrate von 58% festgestellt (23).

Zur Zeit ist es schwierig festzustellen, ob es sich bei diesen Mißbildungen um einen Defekt handelt, der von genetischen Faktoren herrührt oder von intrauterinen Schädigungen oder einer Kombination von beidem. Sorgfältig geführte Fragebogenaktionen sind daher von großer Wichtigkeit für die Aufklärung der Epidemiologie.

Bei diesen Patienten der verschiedenen Risikogruppen sollte im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung besonders intensiv nach der Entwicklung eines Wilms Tumor ge-

fahndet werden und rechtfertigt den frühzeitigen Einsatz weiterer diagnostischer Methoden.

3.1.3. Symptome, Diagnostik

Das erste Zeichen des Wilms Tumor ist in den meisten Fällen eine Geschwulst im Bauchraum oder eine Vorwölbung des Leibes. In seltenen Fällen sind gastrointestinale Störungen, Fieber und Bauchschmerzen des Kindes der Grund für die Eltern den Arzt aufzusuchen. Eine Hämaturie, wie sie bei einem Viertel der Patienten auftritt, lenkt oftmals von der eigentlichen Diagnose ab. So bleibt eine pathologische Resistenz zunächst der einzige Anhalt für einen Tumor, was weitere diagnostische Maßnahmen nach sich zieht. Zu den Routinemaßnahmen gehören dabei die Abdomenleeraufnahme und das i.v.-Pyelogramm, das beim Wilms Tumor recht verlässliche und eindeutige Informationen bezüglich eines Tumors liefert. Die Nierenkelche zeigen sich deformiert, von dem Tumorgewebe aus ihrer normalen Lage verdrängt oder im Lumen eingeengt. Der am unteren Pol der Niere lokalisierte Wilms Tumor kann eine Dislokation des Ureters nach der Körpermitte verursachen, was als differentialdiagnostisches Merkmal zur Abgrenzung gegenüber dem Neuroblastom zu werten ist. Daneben können Ganzkörper-tomographie, Ultraschalluntersuchungen der Niere und die Nierenszintigraphie herangezogen werden, um weitere Informationen zu erhalten, die die Diagnose erhärten. Das Arteriogramm wird heute im allgemeinen nur bei strengster Indikationsstellung durchgeführt. Bei der Gefäßdarstellung der Niere läßt sich ein Verlust an Organparenchym und eine abnorme Gefäßzeichnung im Bereich des Tumorgewebes nachweisen. Bevor man therapeutische Maßnahmen ergreift, fertigt man a.p. und seit-

liche Aufnahmen der Lunge an, um abzuklären, ob bereits eine Metastasierung in die Lunge erfolgt ist.

3.1.4. Pathologie

Der Wilms Tumor entwickelt sich zunächst innerhalb der Nierenkapsel, um erst in späteren Stadien der Krankheit in umgebendes Gewebe einzubrechen. Der nicht befallene Nierenrest ist meist noch funktionstüchtig. Makroskopisch erscheint das Tumorgewebe grauweiß bis graurosa, häufig von Zysten, hämorrhagischen Bezirken und Nekrosen durchsetzt. Der Tumor hat meist eine derbe Konsistenz und ist nur gelegentlich von Erweichungsherden durchsetzt. Die Tumormassen können ein Gewicht von 1.000g erreichen (9).

Histologisch befindet sich das Tumorgewebe im Primitivstadium der Organdifferenzierung mit Muskel- und anderen Arten des Nierengewebes, so daß ein Bild von außerordentlicher Vielfalt der Zellen entsteht. Die mesenchymalen Teile zeigen ein unterschiedliches Ausmaß der Differenzierung in Bindegewebe und Muskelgewebe (24).

JEREB und SANDSTEDT (25) versuchten eine Einteilung der Tumoren aufgrund des histologischen Erscheinungsbild zu treffen, um daraus Rückschlüsse auf Heilungschancen ziehen zu können.

Zum Typ I wurden höher differenzierte Tumoren mit geringfügigem Polymorphismus der Tumorzellen gerechnet. Der Bindegewebsanteil ist groß. Die Zellen sind klein und hyperchromatisch und sitzen auf der Basalmembran. Tubuläre Strukturen sind vorhanden. Die Tubuluszellen

sind kubisch bis zylindrisch und zeigen wenig Kernpyknosen.

Typ II bezeichnet mäßig differenzierte Tumoren, die sich aus den sogenannten blastemischen Zellen und epithelialen Zellen im Prozeß der Differenzierung zusammensetzen. Das Tubulusepithel zeigt keine Polarität und mittleren bis hohen Grad an Kernpolymorphismus. Die blastemischen Zellen zeigen leichte bis mittlere Atypie. Im Gegensatz zu Typ I, wo der Bowman'schen Kapsel ähnliche Strukturen gefunden werden können, finden sich beim Typ II keine gut differenzierten glomerulären Strukturen.

Typ III: Spärlich differenzierte Tumoren, die vorwiegend aus blastemischen Zellen bestehen oder mesenchymale Sarkome. Die Gestalt der Zellen ist klein und rund oder spindelförmig. Die Zellen sind in unterschiedlichem Ausmaß anaplastisch. Die Epitheloidzellen stehen in Trauben zusammen und sind nur vereinzelt zu Tubuli geformt. Alle Tumoren, die stellenweise umschriebene Bezirke von atypischen oder blastemischen Zellen aufweisen, sind dieser Gruppe zuzuordnen.

Andere morphologische Kriterien wie Hämorrhagien, Mitoserate sowie das Vorhandensein von gut differenziertem Mesenchymgewebe und glattem und gestreiftem Muskelgewebe wurde in dieser Klassifizierung außer Betracht gelassen, da sich diese Merkmale als inkonstant erwiesen und als wenig relevant für die Prognose herausstellten.

3.1.5. Metastasierung und Stadieneinteilung

Die Metastasierung des Wilms Tumor erfolgt mehr hämatogen als lymphogen. In den wenigsten Fällen sind

die regionalen Lymphknoten beteiligt. Bevorzugter Sitz von Metastasen ist die Lunge. Bei einem Prozentsatz von 31-43% der Patienten konnten Lungenmetastasen gefunden werden. Abdominelle Metastasen hatten etwa 10% der Patienten. Weniger häufig kommen Streuungen in das Skelett, das Gehirn, das Mediastinum, die Genitalorgane und in die Weichteile vor (9,17,19,26). Diese Zahlen belegen die Notwendigkeit, bei jedem Verdacht auf Wilms Tumor und erst recht bei gesicherter Diagnose die Lungen zu röntgen, um keine Metastasen zu übersehen.

Ein prädisponierender Faktor zur Entwicklung von Metastasen scheint der histologische Typ des Tumors zu sein. Das Vorkommen von Metastasen bei Patienten mit Tumoren des Typs I oder II (Histologie nach JEREB und SANDSTEDT) war gering, wogegen dies bei Typ III häufig beobachtet werden kann. Für Patienten mit Lungenmetastasen besteht eine recht günstige Heilungschance von etwa 70%. Wenn Metastasen anderer Lokalisation gefunden werden, ist die Prognose weit weniger gut.

Im Hinblick auf die Therapie ist es wichtig, das Stadium der Krankheit aufgrund der Ausbreitung des Tumors zu bestimmen. Die gebräuchlichsten Stadieneinteilungen stammen von FLEMING und JOHNSON 1970 (27) und D'ANGIO 1972 (10), wobei in der neueren Literatur der Einteilung D'ANGIOs den Vorzug gegeben wird.

Stadieneinteilung beim Wilms Tumor

- I Auf die Niere begrenzt
 - A kleiner als 6cm Ø, ohne Kapselbeteiligung
 - B größer als 6cm Ø, mit Kapselbeteiligung

- II Auf das Nierenlager begrenzt
 - A Ausdehnung über die Nierenkapsel hinaus
aber ohne Infiltration der Umgebung
 - B Einbruch des Tumors in Nierengefäße
 - C Tumorgewebe in Nierenhiluslymphknoten

- III Auf das Abdomen beschränkt
 - A Infiltration der Umgebung: Zwerchfell,
Milz, Colon, Leber, Magen, Pankreas
 - B Tumorkapselriß mit Streuung von Tumormassen,
Primärtumor nicht resezierbar
 - C Tumorzapfen in der Vena cava
Bilateraler Wilms Tumor

- IV Metastasen außerhalb des Abdomens
(Lunge, Gehirn, Skelett)

Tab. 3: Stadien des Wilms Tumor nach FLEMING und
JOHNSON, 1970 (27)

Stadieneinteilung beim Wilms Tumor

- I Auf die Niere begrenzt
Nierenkapsel intakt, keine Tumorrup-
tur, kein Resttumor
- II Ausbreitung über die Niere hinaus aber
völlig resezierbar
Lokale Ausbreitung in perirenales Weichteil-
gewebe, Beteiligung paraaortaler Lymphkno-
ten, Infiltration von Nierengefäßen außerhalb
der Niere oder Tumorthrombus in diesen
nachweisbar.
Kein Resttumor außerhalb des Resektions-
randes
- III Nichthämatogener Resttumor, auf das Abdomen
beschränkt
1. Der Tumor wurde biopsiert oder riß vor
oder während der Operation
 2. Peritoneale Absiedelungen
 3. Beteiligung von Lymphknoten über die
paraaortalen Lymphknoten hinaus
 4. Resezierbarkeit unmöglich infolge Befall
von vitalen Strukturen
- IV Hämatogene Metastasen
außerhalb der Gruppe III, zum Beispiel
Lunge, Leber, Knochen, Gehirn
- V Bilaterale Nierenbeteiligung
von Anfang an oder später

Tab. 4: Stadien nach D'ANGIO, 1972 (10)

3.1.6. Therapie

Die Prognose des Wilms Tumor hängt wesentlich von der Therapie ab. Darüber hinaus ist es jedoch ebenso wichtig, daß die Behandlung von Wilms Tumor Patienten in einem dafür spezialisierten Zentrum erfolgt. Die Patienten der D'ANGIO untersuchung (10) wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, wovon die eine von Anfang an im Boston Children's Medical Center behandelt wurde, die andere jedoch außerhalb des Zentrums aber nach den gleichen Methoden und von den gleichen Ärzten therapiert wurde. Verglichen mit der Überlebensrate der Patienten mit Metastasen des Zentrums 18 von 31 (58%) schnitten die externen Patienten schlechter ab 13 von 55 (24%). Sicherlich ist der Erfolgsunterschied auf eine bessere Koordination und die Erfahrung in der Behandlung zurückzuführen.

Die Nephrektomie ist der erste und entscheidende Schritt in der Therapie des Wilms Tumor. Entgegen der früher vertretenen Auffassung, ein Wilms Tumor müsse möglichst innerhalb 24 Stunden nach Diagnosestellung reseziert werden, strebt man heute eine möglichst umfangreiche und sorgfältige Vorbereitung des Patienten an. Ein gut geplanter Eingriff ist mit weniger Risiken und unvorhersehbaren Ereignissen verbunden, so daß die zeitliche Verzögerung, die durch die Vorbereitung entsteht, nicht ins Gewicht fällt. Das Operationsrisiko beim Wilms Tumor ist somit auf ein Minimum reduziert. In einer Studie von LEMERLE und TOURNADE 1976 (19) wird nur von einem Todesfall intra operationem auf 248 Nephrektomien aufgrund eines Risses in der Aorta berichtet (0,4% Letalität).

Der Tumor sollte mittels eines großen abdominellen

Schnittes angegangen werden. Nötigenfalls soll der Schnitt in den Thorax ausgedehnt werden, wenn der Tumor am oberen Pol der Niere lokalisiert ist, sehr groß oder schwierig zu resezierem ist. Biopsie oder Punktion des Tumors sollte unterlassen werden, da dabei eine Aussaat in das Peritoneum unvermeidlich ist. Zuerst wird die Renalarterie unterbunden, dann erst die Nierenvene. Diese ist auf Thrombosen oder Einbrüche des Tumors zu untersuchen. Ebenso ist die Vena cava zu inspizieren. Man entfernt dann die Niere zusammen mit der perirenalen Fettkapsel und den angrenzenden Lymphknoten. Bei Befall des oberen Nierenpols ist die Entfernung der Nebenniere in Erwägung zu ziehen. Wenn eine Adhärenz des Tumors mit anderen abdominellen Strukturen wie Pankreasschwanz, Milz, Zwerchfell oder Colon vorliegt, ist es besser, diese zusammen mit dem Tumor zu exzidieren, als eine Ruptur des Tumors zu riskieren. Über die ausgedehnte Entfernung paraaortaler Lymphknoten bestehen unterschiedliche Ansichten. Es sollte zumindest einer zur pathologischen Begutachtung entnommen werden.

Bei bilateralem Befall entfernt man die Niere ganz und führt auf der anderen Seite eine Heminephrektomie durch. Es hat sich herausgestellt, daß ein in situ belassener Nierenrest von 15-35% noch funktionstüchtig ist und dies mit einer guten Gesundheit vereinbar ist (28). Die Restnieren und das Tumorbett der vollständig entfernten Niere werden bestrahlt. Wenn sich auf einer Seite keine partielle Nephrektomie mehr durchführen läßt, führt man eine Nierentransplantation durch.

Umstritten ist die Resektion von Lungenmetastasen. Mehrere Erfolge mit Überlebensraten bis zu sechs Jahren werden beschrieben (29,30,31). Die Standardtherapie besteht jedoch in der Applikation von Actinomycin D in

Kombination mit Radiotherapie. Zu erwägen ist die Excision, wenn nur eine oder zwei solitäre Metastasen durch das Thoraxröntgenbild oder die Tomographie nachgewiesen werden können und diese nicht mit der Pleura oder dem Mediastinum verwachsen sind (32,33).

Die Einführung der Chemotherapie brachte einen entscheidenden Fortschritt in die Behandlung des Wilms Tumor, so daß man heute Überlebensraten von mehr als 60% erzielen kann. Im Gegensatz dazu lagen die Überlebensraten in der Zeit, bevor man Chemotherapie betrieb, bei etwa 40% (34). Die meisten Nephroblastome sind auf bestimmte Chemotherapeutika empfindlich, wobei allerdings die individuellen Unterschiede im Behandlungserfolg berücksichtigt werden müssen. Die Mittel der Wahl sind Actinomycin D, das ursprünglich als Antibiotikum eingesetzt wurde, bis man seine antitumorösen Eigenschaften erkannte. Von Bedeutung ist auch Vincristin^R, ein Alkaloid aus *Vinca rosea*, das durch die Hemmung der RNA-Synthese durch Interferenz mit DNA-abhängiger RNA-Polymerase und die Hemmung der Mitose in der Metaphase zytostatisch wirkt. Adriamycin kommt zur Anwendung, wenn man keine ausreichenden Erfolge mit den beiden erstgenannten Chemotherapeutika erzielen konnte. Es konnten jedoch noch nicht genügend Erfahrungen im Umgang mit Adriamycin gesammelt werden, so daß Wirksamkeit und Ausmaß der Nebenwirkungen vor allen Dingen auf den Herzmuskel noch nicht vollständig erfaßbar sind (35,36). Einzelne Erfolge werden auch mit Cyclophosphamiden beschrieben (37).

Von einer intensiven Kommunikation zwischen dem erfahrenen Chirurgen und dem auf dem Gebiet der Pädiatrie tätigen Onkologen sowie einer sorgfältigen Planung des Therapieregimes wird daher wesentlich der Erfolg der Behandlung abhängen.

Exemplarisch soll hier das Behandlungsprogramm der NATIONAL WILMS TUMOR STUDY GROUP (10) für die Gruppen II und III näher betrachtet werden.

1. Woche (Chirurgie)	5 Injektionen AMD $15\mu\text{g/kg KG}$ 1 Injektion VCR $1,5\text{mg/m}^2$ Körperober- fläche
2. Woche	1 VCR
3.-6. Woche	je 1 VCR
7. Woche	5 AMD + 1 VCR
8. Woche	1 VCR
3. Monat	5 AMD + 2 VCR, die vier Tage aus- einander liegen
jeweils alle 3 folgenden Monate bis zum	
15. Monat	5 AMD + 2 VCR

Tab. 5: Therapieschema der NATIONAL WILMS TUMOR
STUDY GROUP (NWTS)

Dieser Therapieplan verfolgt die Grundsätze, wie sie unter Laborbedingungen von PRIESTLEY (38) an Wilms-Tumor-Ratten getestet wurden. Die Ergebnisse sind, wie der klinische Versuch bewies, auf den Menschen Übertragbar (39).

- AMD und VCR sind für sich allein gleich effektiv gegen den Wilms Tumor, die Kombination der beiden Agentien ist jedoch wirkungsvoller.
- Die Kombination von AMD mit der Radiotherapie nützt den Potenzierungseffekt der Strahlen durch AMD aus.

- Die Kombination von VCR und Radiotherapie erbrachte diesen strahlenpotenzierenden Effekt nicht. VCR zusammen mit AMD und Radiotherapie erbrachte ebenfalls keine Verbesserung der Therapieergebnisse sondern erwies sich sogar als hochtoxisch. Die Gruppe der Patienten in ANGIOs Kollektiv, die auf diese Weise behandelt wurden, zeigten schon frühzeitig eine starke Leukopenie, die sich nur langsam und ungenügend wieder normalisierte.

Mehrfache Gaben von AMD im Gegensatz zu einmaligen Gaben erbrachten ein signifikant besseres Behandlungsergebnis. SUTOW (34) konnte eine Heilungsquote von 86% bei mehrmaliger Gabe erzielen. Die Patienten, die eine einmalige Gabe von AMD erhielten, wurden nur zu 48% geheilt.

Die Dosen bei der Radiotherapie sind dem Alter der Patienten anzupassen. ANGIO (39) empfiehlt folgendes Vorgehen:

0 - 18 Monate	1.800 - 2.400 rd
19 - 30 Monate	2.400 - 3.000 rd
31 - 40 Monate	3.000 - 3.500 rd
> 40 Monate	3.500 - 4.000 rd

In einer Woche werden Dosen zwischen 750 und 1.200 rd appliziert. Der Nutzen der Radiotherapie bei sehr kleinen Kindern und Wilms Tumor Patienten mit Stadium I wird heute vielfach bezweifelt, da man die Krankheit meist schon mittels der Chemotherapie in den Griff bekommen kann. ANGIO (39) konnte keinen signifikanten Unterschied in der Heilungsquote feststellen. 95% betrug die Heilungsquote bei Kindern, die bestrahlt wurden, 92% bei denen, die keine Radiotherapie bekamen.

SCHWARTZ (40) berichtet von fünf Kindern mit Wilms Tumor, die einige Jahre später eine Leukämie bekamen, an der sie verstarben. Möglicherweise war dafür die postoperative Radiotherapie verantwortlich. Diesem Risiko letaler Sekundärtumoren aufgrund der Radiotherapie kann nur entgegengewirkt werden, indem man bei jungen Patienten auf eine Bestrahlung verzichtet. Wenn jedoch ein Stadium III selbst bei sehr kleinen Kindern festgestellt wurde, muß natürlich aggressiv behandelt werden.

Die präoperative Radiotherapie wird unterschiedlich beurteilt. Vielfach wurde von einer Verkleinerung des Tumors aufgrund präoperativer Radiotherapie berichtet. Nach Durchsicht mehrerer Arbeiten kam HECKER (41) zu der Ansicht, daß kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten zu bestehen scheint, ob die Bestrahlung nun vor oder nach der Operation erfolgte. Man sollte sich in diesem Zusammenhang vor Augen führen, daß selbst in erfahrenen Zentren zu 5% bis 7% Fehldiagnosen gestellt werden, so daß eine präoperative Radiotherapie mit erheblichen Risiken verbunden ist. Eine präoperative Gabe von VCR ist daher ungefährlicher und wird auch weit besser toleriert.

3.1.7. Prognose

Der Behandlungserfolg kann beim Wilms Tumor an der 2-Jahres-Heilungsrate abgelesen werden, da 90% bis 95% aller Rezidive in diesem Zeitraum auftreten (19). COLLINS veranschlagte eine "Risikozeitspanne" als das Alter des Kindes bei Diagnose plus 9 Monate, da er glaubte, daß der Tumor zur Zeit der Konzeption entstanden sein müsse und somit ein Rezidiv aufgrund derselben Wachstumsgeschwindigkeit in diesem Zeitraum zu erwarten

sei. Diese These scheint sich aber nicht bestätigt zu haben, denn die Collins-Risikozeitspanne konnte keine Bedeutung in der Praxis erlangen (17,19).

Als die wesentlichen Faktoren, die die Prognose des Wilms Tumor bestimmen, sind

- das Alter des Patienten
- das Stadium der Erkrankung
- die makroskopische und histologische Beschaffenheit des Tumors

anzusehen.

Besonders deutlich tritt das Alter als prognostisches Merkmal bei den Patienten mit Stadium I auf. Kinder über 2 Jahre hatten signifikant schlechtere Aussichten, ohne Rezidiv zu bleiben (67%), wogegen 89% der Kinder unter 2 Jahren nach 2 Jahren Beobachtungszeit gesund waren. Bei den Gruppen II und III hing die Prognose wenig vom Alter sondern maßgeblich von den durchgeführten Behandlungsmaßnahmen ab. Die Kombination von AMD und VCR konnte die besten Resultate hinsichtlich Remissionsdauer und Überlebenszeit liefern (39).

Das Stadium der Krankheit ist als bedeutender prognostischer Faktor zu werten, der sich in den Heilungsraten und Überlebensquoten niederschlägt. Eine Literaturübersicht vermag dies am besten zu verdeutlichen. Aus Tab. 5 läßt sich ablesen, daß die Heilungschancen umso schlechter sind und die Überlebensraten umso geringer werden, je höher das Stadium ist.

Stadium	Angio (34)	Lemerle (19)	Perez (42)	Lampert (9)	Jereb (25)
I	81%	63%	80%	93%	68%
II	71%	51%	56%	50%	24%
III	61%	34%	-	19%	0%
IV			30%	30%	
V			50%	43%	
	2-Jahres-Über- lebensrate ohne Rezidiv		3-Jahres- Überl.- rate o.R.	100% 100% rate	100% 100% quote

Tab. 5: Überlebensraten und Heilungsquoten beim
Wilms Tumor je nach Stadium

Makroskopische und histologische Kriterien erlauben ebenfalls eine prognostische Voraussage zu machen. JEREB und SANDSTEDT (25) fanden je nach Größe des Tumors signifikante Unterschiede in den Heilungs-
raten. Die Daten über die Tumorgöße lassen allerdings
mit Vorbehalt interpretiert werden, da die präopera-
tive Radiotherapie diesen Parameter beeinflusst.
Andere Autoren konnten die Ergebnisse von JEREB und
SANDSTEDT, daß Patienten mit größerem Tumor eine
schlechtere Prognose haben, nicht bestätigen.

Nach den Untersuchungen von LEMERLE wirken sich
Hämorrhagien und die Zahl der Tumorfoci ungünstig
auf die 2-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidiv aus.
Patienten, deren Tumor cystische Transformationen
und Hämorrhagien aufwies, hatten eine niedrigere
5-Jahres-Überlebensrate...

Die Auswirkung des histologischen Bildes des Tumors

auf Metastasierung und Heilungschancen beschrieben JEREB und SANDSTEDT (25). Zur Typisierung siehe unter 3.1.4. Pathologie.

Typ	Heilungsrate
I	75%
II	25%
III	19%

Tab. 6: Heilungsrate in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Tumors

Es scheint sich auch beim Wilms Tumor zu bestätigen, daß die vermehrte Entdifferenzierung des Tumorgewebes zu Metastasierung prädisponiert und somit schlechtere Heilungschancen bestehen.

LEMERLE und TOURNADE (19) fanden Zusammenhänge zwischen einzelnen dieser Parameter:

- Unabhängig vom Krankheitsstadium waren Histologie und Alter des Kindes voneinander abhängig.
- Bei jüngeren Kindern wurde meist auch ein günstigeres Stadium gefunden.
- Zwischen Stadium und Histologie des Tumors konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

3.2. Neuroblastom

3.2.1. Vorkommen

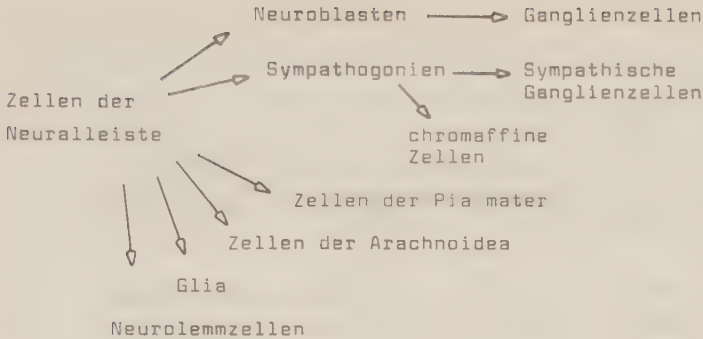
Das Neuroblastom ist nach Gliomen und Leukosen der dritthäufigste Tumor im Kindesalter. YOUNG und MILLER (13) errechneten eine Häufigkeit von 9,6 Fällen auf eine Mio amerikanischer Kinder weißer Hautfarbe und unter 15 Jahren. Das Vorkommen dieses Tumors scheint auch unabhängig von Rasse und Klima zu sein. 50% der Kinder mit Neuroblastomen sind unter 2 Jahren und 75% unter 4 Jahren (33).

3.2.2. Pathologie und Histogenese

Das Neuroblastom wurde erstmals von VIRCHOW 1864 beschrieben. HERXHEIMER bezeichnete es als "neuroblastoma sympathicum" und schuf eine klinische Einteilung, die den Ursprung des Tumorgewebes zum Ausdruck bringt:

Neuroblastom	—————>	Ganglioneurom
Sympathikoblastom	—————>	Phäochromozytom

Das Neuroblastom ist per definitionem ein maligner Tumor, der aus einer Fehlsteuerung der Entwicklung des Sympathischen Nervensystems entsteht. Aus den Primitivzellen der Neuralleiste differenzieren sich Neuroblasten, Sympathogonien und die Zellen des Nervenstützgewebes (Zellen der Pia mater, Arachnoidalzellen, Glia, Neurolemmzellen). Die Sympathogonien wandern nach ventral und bilden den Brust- und Beckengrenzstrang, die Ganglien und die Plexi coeliaci. Ein Teil dieser Sympathogonien entwickelt sich zu den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks (43).



Das schnell wachsende Neuroblastom ist meist aus undifferenzierten Sympathogonien zusammengesetzt. Die beginnende Ausreifung manifestiert sich in rosettenartigem Zusammentreten der Ganglienzellen. Das reife Neuroblastom enthält Nester von Zellen in rosettenförmiger Anordnung mit azidophilem, fibrillärem Material im Zentrum, Nervenfasern, die in der Mitte der Rosette entspringen und nach außen ziehen. Daneben sind Bezirke mit Sympathogonien wechselnden Differenzierungsgrades und polymorphe, vielkernige Ganglienzellen zu finden (44,9).

Makroskopisch ist der Tumor von graurosa Farbe und häufig von Blutungen, Nekrosen und Verkalkungen, die sich deutlich im Röntgenbild abzeichnen, durchsetzt (9,43).

Das Ganglioneurom ist die gutartige Variante des Neuroblastoms, das sich durch völlige Ausdifferenzierung der Ganglienzellen auszeichnet. Es kommt vorwiegend bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor und wird nur sehr selten bei Kindern gefunden. Meist ist es im hinteren Mediastinum lokalisiert oder wird in den paravertebralen Bereichen gefunden. Das Ganglioneurom metastasiert

nicht (45).

Das Phäochromozytom ist der gutartige Nebennierenmark-tumor des Erwachsenenalters und metastasiert ebenfalls nicht. Bemerkenswert ist die erhebliche Katecholamin-ausschüttung, die zu Hypertonie, Hypermetabolismus führt. Häufig ist bei Patienten mit Phäochromozytom eine Hyperglykämie zu beobachten (46).

Meist ist der Primärsitz des Neuroblastoms im Abdomen zu finden. Bei Neugeborenen finden sich andere Lokalisationen des Primärsitzes.

Primärsitz	Neugeborene	Kleinkinder
Kopf	3%	0,2%
Nacken	3%	3,2%
Brust	10,3%	14,6%
Abdomen	72,0%	65,0%
Becken	8,6%	4,5%
unbekannt	3,0%	12,0%

Tab. 7: Primärsitz des Neuroblastoms nach POCHEDLY (47)

3.2.3. Ätiologie

Familiäres Vorkommen von Neuroblastomen wurde beschrieben (48,49,50). In einer Familie mit bekanntem Phäochromozytom konnte auch ein Neuroblastom beobachtet werden (51). Die Vererblichkeit der Tumoren des sympathischen Nervensystems und des Nebennierenmarks ist noch umstritten. Ein autosomal dominanter Erbgang wird bei den familiär gehäuft auftretenden Tumoren diskutiert. Das

nicht familiäre Auftreten wird durch Mutation der die Entwicklung des Nervensystems steuernden Gene erklärt (47).

Von wachsender Bedeutung in der Aufklärung der Ätiologie des Neuroblastoms sind immunologische Vorgänge, auf die die Spontanheilungen bei Neugeborenen und Säuglingen zurückgeführt werden.

3.2.4. Diagnostik und Symptome

Die Symptome des Neuroblastoms werden vom Sitz des Tumors bestimmt. Cervikale Tumoren erzeugen häufig das Bild der Horner'schen Trias mit Ptosis, Miosis und Enophthalmus, das häufig noch mit einer Ekchymose vergesellschaftet ist. Das Neuroblastom im Thoraxbereich ist begleitet von Husten und Dyspnoe. Eine im hinteren Mediastinum lokalisierte Geschwulst kann Ursache einer Paraplegie sein (9,44). Weitgefächert präsentieren sich die Symptome beim abdominalen Neuroblastom. In den meisten Fällen wird ein tastbarer Tumor im Abdomen festgestellt. Differentialdiagnostisch schwieriger sind Hepatomegalie, Splenomegalie und ein Aszites zu beurteilen. Es werden auch Symptome wie beim Phäochromozytom beobachtet: Hypertension, Hyperhidrosis, Hyperglykämie und Diabetes insipidus. Andere Symptome wie Gewichtsverlust und Diarrhoe sind leider ebenfalls sehr unspezifisch (44,52).

Im Röntgenbild sind Kalkablagerungen im Tumor zu beobachten. Von diagnostischer Bedeutung ist auch das i.v.-Pyelogramm. Dieses Verfahren läßt Dislokationen und Deformitäten des Nierenkelchsystems erkennen. Die bei einem im Nebennierenmark wachsenden Neuroblastom

entstehenden Veränderungen im Röntgenbild werden in der angloamerikanischen Literatur sehr anschaulich mit dem Vergleich mit einer "welkenden Lilie" beschrieben. Weitere Hilfen zur Sicherung der Diagnose sind die Angiographie und die Ultraschalldiagnostik. Es empfiehlt sich, eine Skelettübersichtsaufnahme wegen möglicherweise vorhandener Metastasen anzufertigen (44,53).

Der Knochenmarksausstrich liefert in vielen Fällen Tumorzellen in der für das Neuroblastom pathognomonischen Rosettenanordnung.

3.2.5. Katecholamine und ihre pathophysiologische Bedeutung beim Neuroblastom

Bei Vorhandensein von Tumoren des sympathischen Nervensystems können Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dopa in erhöhten Konzentrationen in Blut und Urin nachgewiesen werden. Die Metaboliten der Katecholamine und des Dopa werden vermehrt mit dem Urin ausgeschieden. Die wichtigsten Metaboliten im Hinblick auf Diagnosestellung und Prognose sind

- die Vanillinmandelsäure (VMA) und Vanillinglycol (VG) von Adrenalin und Noradrenalin
- die Homovanillinsäure (HVA) und die Catecholessigsäure (CAA) vom Dopamin
- die Vanillinmilchsäure von Dopa

Die Exkretion dieser Stoffe variiert je nach Alter des Patienten. Am genauesten erfolgt die Bestimmung aus dem 24-Stunden-Urin. Bei kleinen Kindern oder wenn das exakte Sammeln der Urinmenge über 24 Stunden nicht

gewährleistet ist, wird die Ausscheidungsmenge auf das ausgeschiedene Creatinin bezogen (mg/g Creatinin). Für den Tag der Untersuchung soll der Patient angehalten werden, die Nahrungsmittel zu meiden, die die Bestimmung verfälschen könnten. Natürlicherweise sind die Abbauprodukte der Katecholamine, des Dopa und des Dopamin in Früchten, Tee, Gewürzen, Vanille und Kakao enthalten (44,53).

Die Exkretion von VMA, VG, HVA, CAA und Vanillinmilchsäure (VLA) ist nicht immer gleichmäßig erhöht. Es kann vielmehr ein Metabolit in normalem Ausmaß und ein anderer vermehrt im Urin auftreten. Für diese Unstimmigkeiten wird eine vermehrte Produktion von Dopa und Dopamin sowie eine gleichzeitige Insuffizienz der die Reaktion zum Adrenalin katalysierenden Enzyme verantwortlich gemacht. Die auf diese Weise entstehenden Metaboliten von Dopa und Dopamin häufen sich an und Adrenalin, Noradrenalin sowie deren Abbauprodukte entstehen in geringerem Ausmaß. Zur Erklärung nimmt man weiter an, daß unter den stark vermehrten enzymproduzierenden Zellen eine Reihe von Zellen zu finden ist, deren Enzymsystem insuffizient ist, was den Ausfall bestimmter Enzyme zur Folge hat. So kann ein Übergewicht zugunsten der Metaboliten entstehen, deren Enzymsystem noch intakt ist (44).

Die Erhöhung einzelner Metaboliten ist somit oft schwierig zu interpretieren. Erhöhte Werte von CAA und VLA werden als ungünstiges Zeichen gewertet und zeugen von hoher Malignität des Tumors. Das Verhältnis von $(VMA + VG)/HVA$ ist von prognostischer Bedeutung, solange erhöhte Spiegel von CAA und VG fehlen. Werden keine erhöhten Spiegel der genannten Substanzen gefunden, kann ein hoch differenziertes Neuroblastom vorliegen (44). Eine andere Möglichkeit ist das Vorhandensein eines

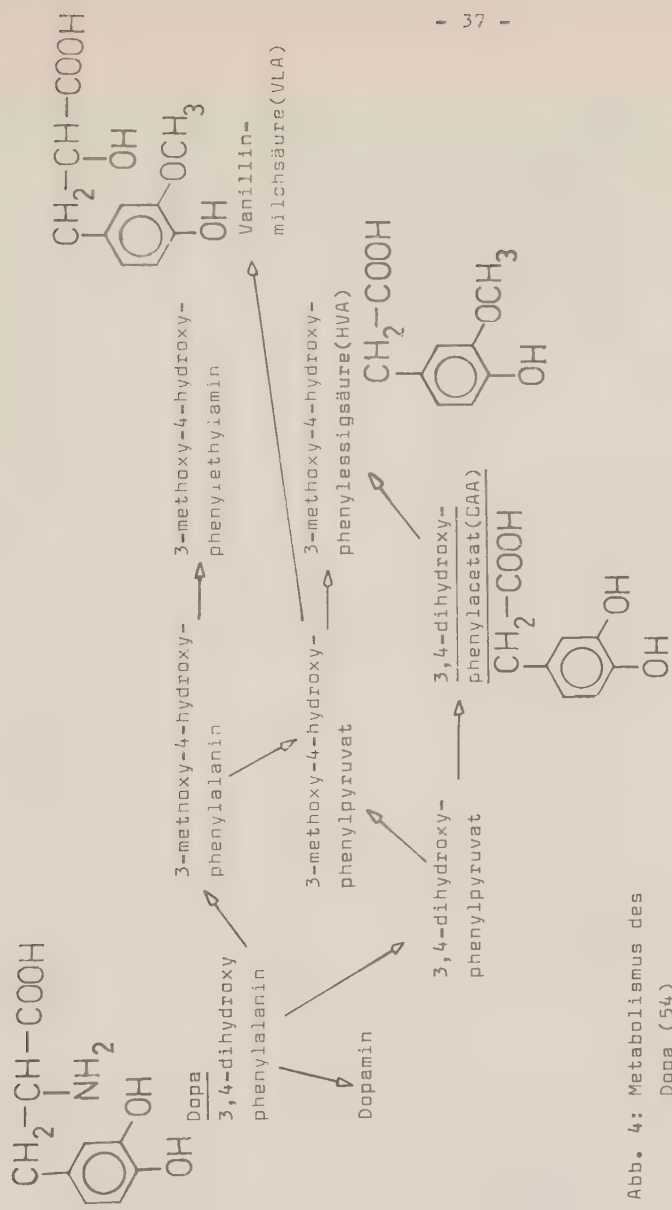


Abb. 4: Metabolismus des Dopa (54)

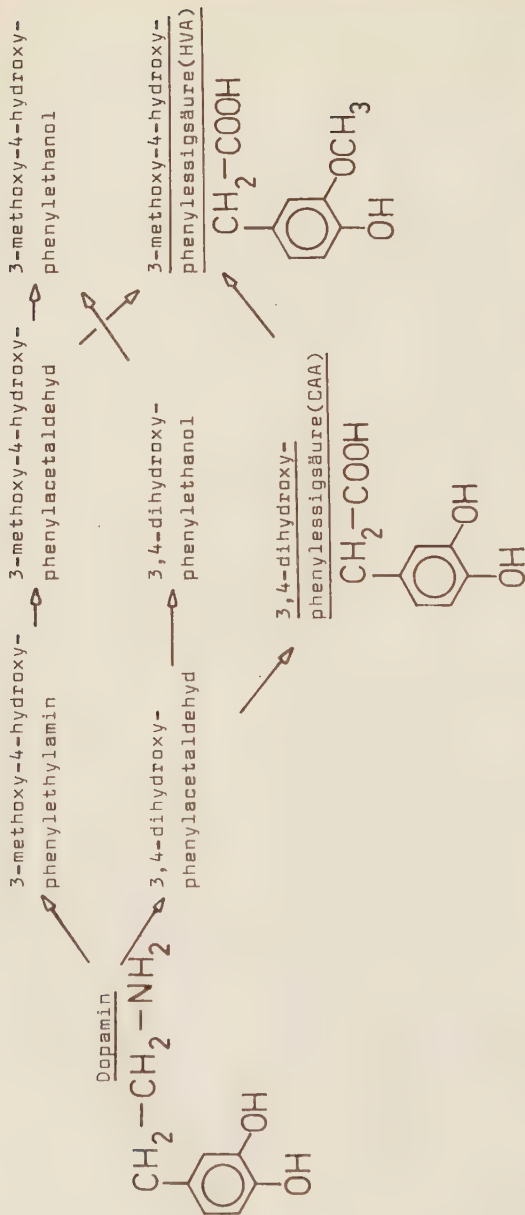


Abb. 5: Metabolismus des
Dopamin (54)

Tumors aus nicht chromaffinen Zellen eines Paraganglions. Es ist auch von Neuroblastomen berichtet worden, die aus Cholinergika produzierenden Zellen bestanden (56). In diesen Fällen ist auch ein Anstieg der Katecholamine und deren Metaboliten nicht zu erwarten. In den meisten Fällen war die Prognose bei Tumoren, die keine Katecholamine produzierten, schlecht.

3.2.6. Metastasierung und Stadieneinteilung

Leider haben 60% der Kinder, die mit einem Neuroblastom vorgestellt werden, schon Metastasen. Prädilektionsstellen für Metastasen beim Neuroblastom sind Leber, Skelett und Lymphknoten. 1901 beschrieb PEPPER das Krankheitsbild als Tumor, der Metastasen in der Leber setzte. HUTCHINSON berichtet 1907 von einem "Sarkom der Nebenniere", das in die Schädelkalotte metastasierte. WIEBERDINCK kommt jedoch zu der Auffassung, daß nicht der Ort des Primärtumors den Weg der Aussaat in den Körper bestimme, vielmehr werden Lebermetastasen häufiger bei Kindern unter einem halben Jahr festgestellt. Die Metastasierung in das Skelett ist vorwiegend bei älteren Kindern zu beobachten. Zeichen der Metastasierung in die Meningen sind Nahtdehiszenzen am Schädel. Ein Eindringen der Metastasen in das Gehirn selbst ist nicht bekannt (44). Mottenfraßähnliche Läsionen in der Schädelkalotte sind beim Befall der Schädelknochen zu sehen. Distaler Femur und distaler Humerus sind meist beidseitig infiltriert (9). Bei dem vielgestaltigen Symptomenkomplex, den das abdominelle Neuroblastom klinisch bietet, gilt es differentialdiagnostisch abzugrenzen vom: Wilms Tumor und anderen Neoplasmen der Niere, Zystenniere, Hamartom, Hepatoblastom, Mesenterialzyste, Pankreaszyste und Teratom. Wenn Knochenschmerzen vom Patienten angegeben werden,

ist es schwierig, ein Ewing Sarkom von einem metastasierenden Neuroblastom zu unterscheiden, da das völlig undifferenzierte Neuroblastom histologisch dem Bild eines Ewing Sarkom gleicht (9). Weiterhin ist an Leukämie und Lymphosarkom zu denken.

Zur Beurteilung der Krankheit wird heute das Einteilungsschema nach EVANS, D'ANGIO und RANDOLPH (11) herangezogen.

- | | |
|-----|---|
| I | Der Tumor bleibt auf Ausgangsorgan oder Ausgangsstruktur begrenzt. |
| II | Der Tumor überschreitet die Organgrenzen aber nicht die Mittellinie. Homolaterale Lymphknoten können befallen sein. |
| III | Der Tumor überschreitet die Mittellinie. Lymphknoten können bilateral befallen sein. |
| IV | Tumor mit Fernmetastasen in Weichteilen, parenchymatösen Organen, Skelett und entfernten Lymphknotengruppen. |
| IVS | Tumoren des Stadiums I oder II aber mit Fernmetastasen in einer der folgenden Strukturen: Leber, Haut, Knochenmark (aber kein röntgenologischer Nachweis von Skelettmetastasen in der Skelettübersichtaufnahme) |

Tab. 8: Stadieneinteilung beim Neuroblastom

Die Gruppe der IVS Patienten umfaßt vorwiegend Säuglinge mit Leber oder/ und Hautmetastasen und hat meist eine recht günstige Prognose.

3.2.7. Therapie

Grundsätzlich ist es das Ziel chirurgischen Vorgehens, den Tumor total zu extirpieren. In vielen Fällen muß sich der Chirurg, wenn der Tumor vielfach adhärent ist, auf die partielle Resektion beschränken. Besonders wenn der Tumor von den Coeliakalganglien ausgeht und mit den Mesenterialgefäßen vernetzt ist, kann lediglich eine Biopsie vorgenommen werden (41,58). Entscheidend ist es, nicht unnötig viele Zellen des Tumors in die Bauchhöhle auszustreuen. Eine Eröffnung der Pseudokapsel birgt auch die Gefahr einer Blutung aus dem Tumor mit sich. KOOP vertritt auch die Meinung, daß nicht um jeden Preis benachbarte Organe zu entfernen sind, damit das Ziel einer vollständigen Resektion tumorverdächtigen Gewebes erreicht werde. Aus seiner Erfahrung steigere eine solche Maßnahme nicht die Überlebenschance. Für den nachbehandelnden Radiologen ist die Markierung des Operationssitus mittels Metallclips von Nutzen. Prä- oder intraoperativ wird ein Zytostatikum wegen der möglicherweise in die Blutbahn ausgeschwemmten Tumorzellen appliziert. Bei röntgenologisch sichtbaren Knochenmetastasen ist eine Operation jedoch nicht mehr sinnvoll.

Bei Patienten mit Stadium I ist meist eine Totalexstirpation des Tumors möglich, so daß auf Radiotherapie verzichtet werden kann. So kommt die Strahlentherapie vorwiegend bei den fortgeschritteneren Stadien zur Anwendung. Wenn ein Großteil des Tumors entfernt werden

konnte, erfolgt Nachbestrahlung des Resttumors. Bei den teilresezierten Tumoren sind Dosen von 2.500 bis 3.000 rd erforderlich. Bei Säuglingen genügen schon geringere Mengen, um eine Regression von Lebermetastasen herbeizuführen. Man gibt nicht mehr als 1.200 rd. Bei Inoperabilität vermag die Strahlenbehandlung eine Verkleinerung des Tumors herbeizuführen. Nach Beendigung einer kombinierten Strahlen- und Chemotherapie kann in vielen Fällen eine erfolgreiche Reoperation durchgeführt werden (41,58).

Die Zytostatika in der Behandlung des Neuroblastoms sind Cyclophosphamid (Endoxan^R), Vincristin^R, Adriamycin^R, Daunorubicin^R, DTIC^R (5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazol-4-carboxamid). Die Standardkombination besteht aus Cyclophosphamid und Vincristin^R. Cyclophosphamid hat insbesondere den Vorzug oral wirksam zu sein und relativ wenig Toxizität zu besitzen. Die wesentliche Komplikation bei der Gabe des Chemotherapeutikums ist die hämorrhagische Zystitis (59). Mit der Intention die Behandlungsergebnisse zu verbessern, werden verschiedene Dreierkombinationen von Chemotherapeutika getestet. NESBIT (60) setzte bei 63 Patienten mit disseminiertem Neuroblastom die Kombination Vincristin^R, Endoxan^R und DTIC^R ein. 33% der Patienten sprachen auf das Behandlungsregime an, 40% nur zu einem Teil. Auch dieser Versuch zeigte, daß das DTIC^R anderen Kombinationen nicht überlegen war.

Mit kleinen Abweichungen wird gegenwärtig folgendes Therapieschema benutzt (9):

6 Wochen
Intensivtherapie



Langzeittherapie
bei bestehendem Tumor

1,5 mg/m² VCR i.v.
einmal wöchentlich
300 mg/m² CYC
i.v. oder per os
einmal wöchentlich

1 Jahr lang
obige Dosierung
alle zwei Wochen

Bei fortgeschrittenen Stadien wird noch zusätzlich DTIC^R über 5 Wochen einmal wöchentlich in einer Dosis von 200 mg und Adriablastin^R oder Cosmegen-Lyovac^R gegeben.

Im Ganzen gesehen sind die Erfolge, die mit der Chemotherapie erzielt wurden, bis heute nur vorübergehend. Signifikante Verbesserungen der Überlebenschancen wurden nicht erreicht. Wahrscheinlich können neuere Kombinationen von vorhandenen Zytostatika in Zukunft bessere Ergebnisse erzielen. Aus diesen Gründen wird bei Patienten mit Stadium I oder II im allgemeinen keine Chemotherapie betrieben, es sei denn, der Tumor oder die befallenen Lymphknoten konnten nur teilweise entfernt werden. Eine Applikation von Zytostatika würde bei diesen Gruppen nur weitere Risiken mit sich bringen (61).

3.2.8. Prognose

Als zeitlicher Parameter zur Feststellung des Behandlungserfolges wird beim Neuroblastom, wie auch beim Wilms Tumor, die 2-Jahres-Überlebensrate herangezogen.

Prognostisch wichtige Faktoren sind

- Sitz des Primärtumors
- Stadium der Erkrankung
- Alter des Patienten
- Histologie.

Der Primärsitz des Tumors beeinflusst wesentlich die Überlebenschancen. Neuroblastome im Halsbereich haben eine sehr gute Prognose. Überlebensquoten von 100% sind beschrieben worden (62). Die Überlebensraten von Patienten mit thorakalem Neuroblastom liegen bei 40% bis 60%. Bei Neuroblastomen im Becken überleben zwischen 33% und 67%. Eine besonders schlechte Situation besteht für Tumoren im Abdomen (17%-26%) und solchen, die von der Nebenniere ausgehen (12%) (63).

Die Analyse von Daten bezogen auf das Stadium der Krankheit ergibt eine deutlich schlechtere Prognose für die Stadien III und IV. Die Überlebensraten für das Stadium IVS liegen im Bereich derjenigen der Stadien I und II.

Innerhalb der einzelnen Stadien bestehen wiederum bessere Heilungschancen für die Kinder unter 2 Jahren. Die von BRESLOW und McCANN (64) für ihre Studie verwendeten Ergebnisse zweier großer Serien sind unter Berücksichtigung anderer Untersuchungen repräsentativ für die zu erwartenden Überlebenschancen beim Neuroblastom.

Alter in Monaten	Stadium					Alle Stadien	
	I	II	III	IV	IVS		
0-11	11/12	15/16	2/4	5/18	18/19	51/69	73%
12-23	3/4	3/7	5/8	0/25	1/3	12/47	25%
≥ 24	4/5	4/12	3/15	3/93	2/5	16/130	12%
Alle Alters- gruppen	18/21 85%	22/35 62%	10/27 37%	8/136 6%	21/27 78%	79/246 32%	

Tab. 8: 2-Jahres-Überlebensrate bei Kindern mit Neuroblastom nach Alter und Stadium der Krankheit bei Diagnosestellung (64)

Alter in Monaten	Stadium					Alle Stadien	
	I	II	III	IV	IVS		
<12	6/7	3/3	1/4	0/15	8/11	47%	
12-23	2/2	1/4	1/3	0/21		13%	
≥ 24	1/1	0/5	1/3	2/45		7%	
Alle Alters- gruppen	90%	33%	30%	2,4%	73%		

Tab. 9: 2-Jahres Überlebensrate bei Kindern mit abdominellem Neuroblastom nach Alter und Stadium der Krankheit bei Diagnosestellung nach KOOP und SCHNAUFER (61)

Die von KNOOP und SCHNAUFER (61) gefundenen Überlebensraten beim abdominellen Neuroblastom (Tab. 9) unterscheiden sich vorallem durch die hohe Überlebensquote im Stadium I und die deutlich schlechtere Prognose in den Stadien II, III und IV von der alle Lokalisationen des Neuroblastoms berücksichtigenden Statistik von BRESLOW und McCANN.

WILSON und DRAPER (63) fanden, daß in einer Serie von 487 Fällen zwischen 1962 und 1967 Mädchen mit 30% eine signifikant höhere Überlebensrate als Jungen (18%) aufwiesen. Frühere Serien konnten keinen signifikanten Unterschied aufgrund des Geschlechts feststellen. Wahrscheinlich ist der Grund für das bessere Abschneiden der Mädchen in der Untersuchung von WILSON in der Lokalisation des Primärtumors und dem Zusammenwirken mehrerer anderer prognostischer Faktoren zu suchen als allein im Geschlecht. Knaben hatten nämlich zu einem Prozentsatz von 58,9% Neuroblastome im Abdomen und an der Nebenniere. Bei den Mädchen betrug der Anteil der abdominellen Neuroblastome nur 49,8%. Bei den Knaben wurden auch mehr Stadium IV Patienten gefunden als bei den Mädchen.

Wie auch beim Wilms Tumor ist bei den stark entdifferenzierten Tumoren eine schlechte Prognose zu erwarten. Je differenzierter das Tumorgewebe ist und ein für das Neuroblastom typisches Zellbild bietet, desto besser sind die Heilungsaussichten (63).

3.3. Früherkennungsmaßnahmen

3.3.1. Bedeutung der Früherkennung

Wie im letzten Abschnitt anhand des Wilms Tumor und des Neuroblastoms dargestellt wurde, führt die Früherkennung dieser Tumoren zu einer wesentlichen Verbesserung ihrer Prognose. Der Hauptgrund ist darin zu sehen, daß die Diagnosestellung in einem früheren Alter und in einem früheren Stadium erfolgt. Die Verbesserung der Heilungsaussichten bedeutet daher:

- Senkung der Mortalität
- Senkung der Morbidität
- Verminderung der Therapielasten

Die meisten Fälle von Wilms Tumoren und Neuroblastomen werden nach Palpation eines Tumors im Bauchraum gefunden. Wenige Tumoren können erkannt werden, wenn sie noch sehr klein sind und sich dadurch der Tastbarkeit durch den Untersucher entziehen. Wie schon oben ausgeführt, ist der Wilms Tumor häufig mit Mißbildungen des Urogenitaltraktes, Hemihypertrophie und Aniridie vergesellschaftet. Die Wahrscheinlichkeit bei Kindern mit solchen Anomalien einen Wilms Tumor zu finden ist dementsprechend größer als bei anderen Kindern. Die Vorsorgeuntersuchungen sind durchaus geeignet, solche Anomalien zu erfassen. Die Maßnahmen zur Beobachtung solcher Risikogruppen bestünden in Palpation des Abdomens und i.v.-Pyelogramm in halbjährlichen oder besser noch in dreimonatigen Abständen. Bei Verdacht auf ein Neoplasma könnten dann unverzüglich weitere diagnostische Methoden zur Abklärung eingesetzt

werden. Hierin liegt die Möglichkeit, unter Umständen einen "subklinischen" Tumor zu erfassen und den Patienten ohne Zeitverlust in einem frühen Stadium behandeln zu können (65).

Eine möglichst frühzeitige Erkennung des Tumors bestimmt in erheblichem Maße den Verlauf der Krankheit und die Aussicht auf Heilung. Die besten Chancen haben nach wie vor die Stadien I und II des Nephroblastoms. Wie die Überlebensraten der NATIONAL WILMS TUMOR STUDY GROUP (39) verdeutlichen, sind 81% der Wilms Tumor Patienten im Stadium I nach 2 Jahren Beobachtungszeit ohne Rezidiv. Im Stadium II sinkt die Überlebensrate ohne Rezidiv bereits auf einen Prozentsatz von 77%. Beim Neuroblastom sind die Verhältnisse sehr viel komplexer. Alter des Kindes, Ausdehnung und Ausgangsort des Tumors spielen eine entscheidende Rolle. Im ersten Lebensjahr fand sich in DELORIMIERS Serie von 212 Patienten eine Überlebenschance von 60%, die sich für einjährige auf 21% verminderte. Bei den Kindern zwischen 2 und 7 Jahren sank die Überlebenschance auf 10% ab. Bei der frühzeitigen Erkennung des Tumors ergibt sich darüber hinaus eine bessere Operabilität der Geschwulst. Wenn der Tumor bereits umgebendes Gewebe infiltriert hat, bestehen weit schlechtere Heilungschancen. Ein scharf lokalisierter Tumor bietet nach wie vor die beste Prognose. Die Behandlung muß sich weitgehend auf palliative Maßnahmen beschränken, wenn der Primärtumor multiple Metastasen gesetzt hat. Eine weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse ist zur Zeit nur durch verstärkte Bemühungen auf dem Gebiet der Früherkennung zu erreichen, da beim Neuroblastom keine entscheidenden Erfolge mittels der Chemotherapie erzielt werden konnten.

Durch die Früherkennung wäre auch eine Verminderung

der Morbidität zu erreichen. Es werden immer mehr Patienten mit Tumoren erfolgreich behandelt, was die Frage der Nebenwirkungen mit langer Latenzzeit immer bedeutungsvoller werden läßt. Die schwerwiegenden Effekte der Chemotherapie wie Knochenmarksuppression, Neurotoxizität, Alopezie und Kardiotoxizität sind hinreichend bekannt. Ein Teil dieser Nebenwirkungen sind weitgehend reversibel, doch das Ausmaß der Spätschäden ist schwer abzuschätzen. Hieraus leitet sich die Notwendigkeit ab, die Intensität der Therapie auf die Stärke der Begleit- und Folgeerscheinungen abzustimmen. Im Stadium I des Wilms Tumor verzichtet man heute deshalb auf die Bestrahlung. Bei der aggressiven Therapie, wie sie im Stadium III nötig wird, kann man das Risiko der durch die Radiotherapie induzierten Spätfolgen nicht ausschließen. Die Radiotherapie ruft beim Kind weitaus stärkere Veränderungen hervor als im Erwachsenenalter. Bei den Schäden am Skelett sind zu nennen: Wachstumsstörungen, Deformitäten, Skoliosen, Kyphosen, Osteoporosen. Folgen der Bestrahlung und des potenzierenden Effekts von Actinomycin sind Leberschädigungen, wenn beim rechtsseitigen Wilms Tumor die Leber mit in das Bestrahlungsfeld einbezogen werden mußte.

Die Förderung von Zweittumoren und das Ausmaß genetischer und immunologischer Dauerschädigungen sowie die daraus resultierende Mortalität aufgrund der Radiotherapie werden wohl Langzeitstudien klären müssen. LI (66) beobachtete 410 Patienten mit Wilms Tumor, die drei Jahre nach Diagnosestellung noch am Leben waren. Ursache der Spätmortalität nach dieser Zeitspanne waren in 14 von 19 Fällen Folgeerscheinungen der Läsionen, die durch die aggressive Therapie gesetzt wurden. 4 Patienten starben an einem Tumorrezidiv. 4 Todesfälle aufgrund von Neoplasmen im Bestrahlungsfeld nach Radiotherapie sollten zu denken geben.

3.3.2. Theorie des Screening Tests

Eines der wesentlichen Hilfsmittel, deren sich Früherkennungsprogramme bedienen, sind Screening Tests. Voraussetzung für die Effektivität eines Screening Tests ist die lange Dauer diskreter prämaligener Merkmale im Krankheitsverlauf, die tatsächlich durch das Testverfahren erfaßt werden können. Der Test muß außerdem einer großen Zahl von Personen zugänglich sein. Das Verfahren muß schnell und ohne großen Aufwand für den Untersucher durchführbar sein.

Der Screening Test soll eine Unterscheidung zwischen höchstwahrscheinlichen Krankheitsträgern und einer Gruppe von Personen, die nur zu einem vernachlässigbar geringen Prozentsatz von der Krankheit befallen sind, treffen. Die Aufgabe des Tests liegt also in der Erfassung breiter Bevölkerungsschichten. Er soll nicht die individuelle Diagnosestellung ersetzen. An einem Beispiel ist dieses Prinzip am besten zu verdeutlichen: Als Screening Test auf Blutungen im Magen-Darm-Kanal dient der Hämoccult-Test. Die Diagnose bei positivem Ergebnis des Tests wird mittels Endoskopie, Coloskopie und röntgenologischer Maßnahmen gestellt.

Kriterien zur Beurteilung des Testverfahrens sind Spezifität und Empfindlichkeit. Die Spezifität eines Tests ist die Fähigkeit, nur eine bestimmte Substanz oder ein bestimmtes Phänomen qualitativ und quantitativ nachzuweisen. Die Empfindlichkeit ist abhängig von der Ausprägung des gesuchten und nachzuweisenden Merkmals. Ein Test mit 100% Spezifität teilt die zu untersuchenden Personen eindeutig in zwei Gruppen: Personen, die die Krankheit nicht haben, zeigen zu 100% ein negatives Ergebnis. Erkrankte Personen haben zu 100% ein positives

Ergebnis bei einer Empfindlichkeit von 100%. Diese Bedingungen gälten für einen idealen Screening Test. In Wirklichkeit ist der Test aber abhängig von der Natur der Krankheit, der Genauigkeit des Verfahrens, der Erfassung eventueller anderer Krankheiten. So kommt die Forderung an den Screening Test, 100% Gesunde zu identifizieren, der Realität näher. Wenn beispielsweise 100% Kranke als solche nachgewiesen werden sollen und der Test fälschlicherweise bei 25% Gesunden ein falsch positives Ergebnis liefert, anstatt einem negativen, hat der Test eine Spezifität von 75% (67).

Unter Berücksichtigung der zu erwartenden Krebsfälle in der Bevölkerung ist von einem Screening Test zu fordern, daß er möglichst wenig falsch negative Ergebnisse liefert. Bei der meist geringen Zahl der Krebsfälle würden falsch negative Ergebnisse das Ziel des Screening Programms, möglichst alle potentiellen Karzinomträger zu erfassen, gefährden.

Bei falsch positiven Ergebnissen ist jedoch durch weitergehende Diagnostik schnell abgeklärt, ob sich der Tumordverdacht erhärten läßt. Dem Einwand, daß durch falsch positive Ergebnisse die Wirtschaftlichkeit der diagnostischen Aufwendungen nicht mehr gewährleistet sei, ist entgegenzuhalten, daß zwar zusätzliche Kosten durch solche Fälle entstehen, dafür aber alle tatsächlich positiven Personen sicher und frühzeitig erfaßt werden und die Kosten bei der Behandlung auf diese Weise entschieden niedriger gehalten werden können. Die Belastung gesunder Personen durch die Diagnostik sind sicherlich geringer anzusetzen als die körperlichen und psychischen Schäden und Spätfolgen bei einem zu spät diagnostizierten Neoplasma.

3.3.3. Formen der Früherkennung

Nach diesen theoretischen Betrachtungen über die Anforderungen, die an einen Screening Test zu stellen sind, soll nun im einzelnen dargelegt werden, welche Möglichkeiten von Früherkennungsmaßnahmen mittels Screening Verfahren bei kindlichen Bauchtumoren heute verfügbar sind.

Bei den Versuchen, die Mechanismen der Krebsentstehung aufzuklären, kam man zu der Erkenntnis, daß möglicherweise alle menschlichen Tumoren eine Vielzahl von Substanzen produzieren und freisetzen (68,69), die als "Tumor Marker Substanzen" nachgewiesen werden könnten. Die Stoffe können entweder vom Tumor selbst oder vom Tumorstroma produziert werden. Eine andere Möglichkeit der Entstehung dieser Tumorindikatoren ist die Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Gegenwart des Tumors, so daß anormale Stoffwechselprodukte nachgewiesen werden können. Man trifft eine grobe Einteilung dieser Stoffe in drei große Gruppen:

- Hormone
- Isoenzyme
- Antigene

Katecholamine und deren Metaboliten finden sich in erhöhter Konzentration im Urin von Neuroblastom Patienten. Neben diesen Hormonen haben noch Antigene, vornehmlich die oncofetalen Antigene und Immunkomplexe, Bedeutung in der Diagnostik kindlicher Bauchtumoren erlangt.

3.3.3.1. Katecholamine in der Diagnostik des Neuroblastoms

Es ist als gesichert anzusehen, daß 80% (70) bis 90% (54,71) aller Neuroblastome mit erhöhten Ausscheidungs-raten von Katecholaminen und deren Metaboliten vergesellschaftet sind. Die klinischen Symptome dieses Tumors wie Diarrhoe, Hypertonie, abdomineller Tumor lassen keine eindeutige Diagnosestellung zu, da sie sehr unspezifisch sind und häufig sogar fehlen. Eine Senkung der Mortalität wäre mittels Frühdiagnostik in Form eines Screening Tests denkbar. Seit der ersten Studien von MASON 1957 (72), die die Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Katecholaminsekretion und dem Neuroblastom verfolgten, wurden Bemühungen unternommen, genauere Tests zum Nachweis der Katecholamine zu entwickeln.

Der 1968 von LA BROSSE (73) entwickelte "Spot Test" erfordert pH-Einstellung, Extraktionsverfahren und Kondensationsverfahren, so daß er schlecht als Schnelltest zu verwenden ist.

GITLOW (71) entwickelte 1970 einen einfachen "Bedside Screening Test" zum Nachweis von Katecholaminen und deren Metaboliten im Urin, der binnen drei Minuten ausgeführt werden kann und gegen einen Standard visuell abgelesen wird. Bei jeder Urinprobe von einem gesunden Kind fiel der Test negativ aus. Gleichzeitig erfolgte eine quantitative Bestimmung von Vanillinmandelsäure (VMA), Homovanillinsäure (HVA), Metanephrinen (M) und 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylethylenglycol (HMPG), um die Werte mit denen altersentsprechender Patienten vergleichen zu können. 62 Kinder von 2 Wochen bis 15 Jahren mit verschiedenen anderen Krankheiten, die gelegentlich mit dem Neuroblastom verwechselt werden, wurden ebenfalls dem Test unterzogen. Die quantitative

Ausscheidung von VMA, HVA, M und HMPG befanden sich im 36-Vertrauensbereich. Nur zwei Kinder, eines davon mit Morbus Hodgkin im Stadium III und eines mit einer Rückgradverletzung, hatten erhöhte Ausscheidungen von Metanephrinen. In allen Fällen verlief der Test mit einem negativen Ergebnis.

37 Patienten mit gesichertem Neuroblastom wurden für den Screening Test herangezogen. Die Urinproben von 32 von 35 Patienten lieferten ein positives Resultat. Die quantitative Bestimmung der Katecholamine konnte bestätigen, daß die übrigen 3 Patienten keine signifikante Erhöhung der Werte im Urin aufwiesen.

Der Test spricht auf eine Konzentration von $20\mu\text{g}$ VMA pro mg Creatinin an. HMPG und M spielen kaum eine Rolle in der Farbentwicklung. HVA trägt nicht zum Resultat der Farbentwicklung bei. Es ist noch ungeklärt, inwieweit Tyrosin, Dihydroxyphenylalanin und Dopamin die Reaktion beeinflussen.

Eine andere Variante eines Screening Tests mit fast identischen Reagenzien stellte LEONARD (70) 1972 vor. Die Reagenzien sind auf Chromatographiepapier aufgebracht, das im Vakuum getrocknet wird und in Teststreifen zurechtgeschnitten wird. Die Teststreifen können in den Urin des Patienten eingetaucht werden oder auf eine nasse Windel gedrückt werden. Auch dieses Testverfahren zeigt einen Farbumschlag bei positivem Testergebnis von mehr als $20\mu\text{g}$ VMA pro ml Creatinin. Negativ verläuft der Test auf Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Vanille, Phenylalanin und Tyrosin in Konzentrationen von 0,01 bis 5 mg/ml.

Das Testverfahren wurde an 20.000 Patienten durchgeführt und erbrachte eine Rate falsch positiver Ergeb-

nisse von 1:400. Alle der bekannten Neuroblastompatienten hatten positive Testergebnisse. Die quantitative Bestimmung der Urinwerte erbrachte Konzentrationen der VMA von mehr als $20 \mu\text{g/ml}$ Creatinin.

Die Resultate beider Tests lassen den Schluß zu, daß bei sachgemäßer Ausführung Neuroblastome mit einer Exkretion, die über $20 \mu\text{g}$ VMA beträgt, weitgehend erfaßt werden. Es sollte jedoch bei positivem Ausfall des Tests, dieser nach Nahrungskarenz am nächsten Morgen wiederholt werden, um Einflüsse seitens von Nahrungsmitteln auszuschließen.

Ein Nachteil dieser Methoden ist allerdings darin zu sehen, daß eine zufällig ausgewählte Urinprobe getestet wird, nicht aber der 24-Stunden-Urin. HELSON (52) stellte fest, daß erhebliche Tagesschwankungen bezüglich der Exkretion von Katecholaminen bestehen können. 40% seiner Testpersonen schieden in Portionen von 4-Stunden-Urin, die fortlaufend an einem Tag untersucht wurden, unterschiedliche Mengen an Katecholaminen aus. 60% zeigten gleichmäßig erhöhte VMA Werte. Bei den "Spot Tests" oder Teststreifenverfahren besteht die Gefahr, ein relatives Ausscheidungstief zu erfassen und somit ein falsch negatives Ergebnis zu erhalten. Die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse ist hingegen im ersten Lebensjahr durch die physiologisch hohen Werte gegeben. Dies kann sich jedoch günstig hinsichtlich der Erfassung aller möglichen Neuroblastomträger auswirken, da eine nachfolgende quantitative Überprüfung der Katecholaminwerte im 24-Stunden-Urin genaue Daten liefert.

Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist die Tatsache, daß sie nur auf VMA anspricht, die Erhöhung anderer Metaboliten aber unberücksichtigt bleibt (74). Somit

werden die Neuroblastome, die einen anderen Metaboliten sezernieren, nicht erfaßt.

Ein Test, der nicht wie die oben genannten auf VMA empfindlich ist, sei noch genannt. EBINGER und VERHEYDEN (75) beschrieben 1975 den Nachweis von HMPG im Urin mittels eines eindimensionalen Dünnschichtchromatographieverfahrens. Man vermutet, daß der Gehalt des Urin an HMPG nicht, wie früher angenommen, hauptsächlich aus dem Umsatz von Noradrenalin im Gehirn stammt, sondern daß der Großteil des HMPG aus dem Metabolismus des peripheren sympathischen Nervensystem kommt.

Der Urin wird mit Puffer und einem Gemisch aus Arylsulphatase und Glucuronidase versetzt und auf die Chromatographieplatte aufgebracht. Nach dem Trocknen werden die Reagenzien aufgebracht. Das Testergebnis kann durch visuellen Vergleich gegen einen Standard abgelesen werden.

Die Autoren belegen ihre Ergebnisse mit Daten aus eigener Untersuchung:

normale Kinder: im Mittel	0,91 mg HMPG/g Creatinin
mit Neoplasma:	" 0,85 mg HMPG/g Creatinin
Neuroblastome:	" 22,87 mg HMPG/g Creatinin

Die Empfindlichkeit der Methode besteht in der Erfassung von 0,01 µg.

Die sehr hohe Exkretion, die bei den Neuroblastom Patienten festgestellt wurde, läßt vermuten, daß HMPG tatsächlich aus dem Gewebe des peripheren sympathischen Nervensystem stammt. Hinsichtlich der Handhabung im klinischen Labor ist dieser Test sicherlich geeignet, als Screening Methode Eingang in ein Früherkennungs-

programm zu finden. Es stehen jedoch noch weitergehende klinische Versuche zur Spezifität aus.

Aus allen diesen Ausführungen läßt sich folgern, daß die zur Zeit verfügbaren Screening Tests auf VMA nicht lückenlos alle Neuroblastome erfassen und mit einigen Fehlern belastet sind. Bei unklaren abdominellen Krankheitszeichen können sie durchaus zur Entscheidungshilfe bei der Diagnose werden. Bei dringendem Verdacht auf einen malignen Prozeß im Abdomen sollte aber die quantitative Bestimmung der Katecholamine im 24-Stunden-Urin vorgenommen werden, die sowohl tageszeitliche Schwankungen der Exkretion ausschließt, als auch die Erhöhung einzelner Metaboliten erkennen läßt.

3.3.3.2. Carcinofetale Antigene

In den letzten Jahren wird vorallem ein Zusammenhang zwischen dem Krebs und immunologischen Vorgängen postuliert. Man hat dabei die Vorstellung entwickelt, daß Krebszellen ein von normalen Zellen abweichendes Antigenmuster auf ihrer Oberfläche haben. Es können bestimmte Antigene fehlen, andere Antigenvarianten sind neu entstanden. Bei den verschiedensten Tumoren wurden die sogenannten "Carcinofetalen Antigene" gefunden, ein erneutes Auftreten ontogenetisch alter Antigene. Die carcinofetalen, oncofetalen, carcinoembryonalen Antigene werden während der intrauterinen Entwicklung in der Plazenta und in den fetalen Organen gebildet und können nach der Geburt des Individuums nur noch in sehr geringen Mengen nachgewiesen werden.

3.3.3.2.1. Carcinoembryonales Antigen

Das CEA wurde erstmals von GOLD und FREEDMAN (76) im Jahre 1965 beschrieben. Das Glykoproteid findet sich bei der Elektrophorese in der β -Globulin-Bande und hat ein Molgewicht von 200.000. CEA ist aus der Mucosa des fetalen Colons und aus maligne entarteten Geweben entodermalen Ursprungs zu isolieren. Im normalen Colon des Erwachsenen fehlt es. 1969 entwickelte THOMSON (77) einen Radioimmunassay zum Nachweis von CEA im Serum. Mit dieser Methode konnten bei 97% einer Serie von Dickdarmkarzinompatienten erhöhte Serum-CEA-Werte nachgewiesen werden. HANSEN (78) beschreibt 1970 einen weiteren Radioimmunassay unter Verwendung von Zirkonylphosphat. CEA konnte bei 28 von 30 Patienten mit primärem Adenokarzinom des Colons nachgewiesen werden. Spätere Studien haben ergeben, daß CEA auch bei entzündlichen Erkrankungen und bei verschiedenen Neoplasmen des Gastrointestinaltrakts, des männlichen und weiblichen Urogenitaltrakts, der Lunge und anderer Organe im Plasma vorhanden ist. In der Pädiatrie wird von erhöhten Spiegeln beim Neuroblastom und dem Rhabdomyosarkom sowie beim Ewing-Sarkom berichtet.

Für die beiden oben genannten Testverfahren wird als obere Normgrenze eine Konzentration von 2,5 ng/ml Plasma angenommen. ONIZAWA (79) ermittelte mit der Methode von HANSEN bei gesunden Japanern im Mittel $3,1 \pm 1$ ng/ml Plasma.

Untersuchungen des Plasma von Patienten mit Neuroblastom wurden erstmals bei 7 Kindern im Alter von 1 bis 15 Jahren von REYNOSO (80) 1972 unternommen. Sechs der Patienten mit aktivem Tumor hatten erhöhte CEA-Werte im Plasma, wobei die Werte im Mittel bei 4,5 ng/ml lagen. Ein weiterer Patient, der nach mehreren Jahren ohne

Rezidiv war, hatte normale CEA-Werte. Bei drei erfolgreich behandelten Patienten kehrten die vor der Behandlung erhöhten Werte zur Norm zurück.

HELSON (81) bestätigte prinzipiell den Sachverhalt, daß bei Neuroblastopatienten erhöhte CEA-Werte zu finden seien. In seiner Untersuchung hatten 11 von 15 Kindern mit aktivem Neuroblastom Werte über 2,5 ng/ml. Die Werte lagen auch höher als die von 16 erfolgreich behandelten Patienten mit Neuroblastom und von 27 gesunden Kindern. Ein signifikanter Unterschied gegenüber einer, ebenfalls der Untersuchung unterzogenen Gruppe von Kindern mit Rhabdomyosarkom konnte nicht gefunden werden.

NEVILLE und COOPER (69) kamen 1976 zu dem Schluß, daß in den frühen Krankheitsstadien des Neuroblastoms häufig keine erhöhten CEA-Werte gefunden werden. Eine signifikante Erhöhung gegenüber der Norm trete erst in den fortgeschritteneren Stadien auf.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Tests auf CEA keineswegs spezifisch für einen bestimmten Krebs im Kindesalter sind, da sowohl erhöhte Werte beim Rhabdomyosarkom als auch beim Neuroblastom gefunden werden. Das CEA ist also nicht als "cancerspezifisch" sondern eher als "tumorassoziiertes Antigen" zu bezeichnen.

Die Bestimmung von CEA im Plasma kann nicht als Suchtest für maligne Erkrankungen im Kindesalter empfohlen werden. Frühe Stadien des Neuroblastoms bewirken, wie kürzliche Untersuchungen belegen, keine signifikante Erhöhung der CEA-Werte gegenüber der Norm. Beim metastasierenden Neuroblastom sind hingegen gewöhnlich hohe Werte zu finden. In diesen Stadien ist der Tumor

auch mit herkömmlichen Methoden zu diagnostizieren. Eine Abhängigkeit der CEA-Spiegel vom Differenzierungsgrad des Tumors scheint nicht zu bestehen.

Auch die Verwendung von CEA Bestimmungen zur Verlaufskontrolle der Therapie kann nicht ohne Vorbehalte betrachtet werden. Eine Rückkehr des CEA zur Norm wird von mehreren Autoren (80,82) als Anzeichen für eine vollständige Resektion des Tumors oder eine erfolgreiche Chemo- und Radiotherapie angesehen. Ein erneuter Anstieg der Werte deute demzufolge auf ein Wiederauftreten des Tumors oder auf weitergehende Metastasierung hin. Die CEA Konzentrationen tendieren jedoch in der Praxis eher dazu abzufallen als anzusteigen. In der von HELSON (81) untersuchten Serie fielen die CEA-Werte von drei Patienten, während sich der Tumor weiter ausbreitete. CEA-Werte sollten also nicht ohne den klinischen Zusammenhang interpretiert werden. Allein für sich haben sie wenig Aussagekraft. Weiterhin ist die Frage noch ungeklärt, inwieweit Chemotherapeutika die Synthese und Sekretion von CEA verändern unabhängig von einer Beeinflussung des Tumors und dessen Ausbreitung.

3.3.3.2.2. Alpha-Fetoprotein (AFP)

Alpha-Fetoprotein ist ein α_1 -Glykoprotein mit einem Molekulargewicht um 65.000. Als Nachweismethoden im Serum werden hauptsächlich verwendet die zweidimensionale Doppeldiffusion nach Ouchterlony, verschiedene Elektrophoreseverfahren, Immunelektrophorese, Autoradiographie, Hämagglutination, Enzymimmunoassay und Radioimmunoassay, in der Reihenfolge steigender Empfindlichkeit geordnet. Die Methode nach Ouchterlony hat eine Empfindlichkeit von 1-5 $\mu\text{g/ml}$. Der Radioimmun-

assay bringt es auf eine Nachweisgrenze zwischen 0,25 und 2,5 ng/ml.

Die Normalwerte können nur mit dem Radioimmunassay bestimmt werden und liegen mehreren Arbeiten zufolge in einem Bereich von 1-16,5 ng/ml, im allgemeinen jedoch unter 7 ng/ml.

Erhöhte AFP-Werte im Serum werden bei Schwangeren, bei entzündlichen Erkrankungen wie verschiedenen Formen der Virushepatitis sowie bei der Lebercirrhose, bei Gallengangsläsionen, Verschlusßikterus, Hämochromatose und dem Down-Syndrom gefunden. Von den malignen Erkrankungen sind das primäre Leberzellkarzinom, Teratome und Teratoblastome des Ovars und der Hoden meist von einem Anstieg des AFP-Titers im Serum begleitet (83).

Bei Kindern wurde von mehreren Autoren eine Häufigkeit positiver Ergebnisse von 90% beim Hepatom (84,85,86,87) angegeben. Nach Durchsicht anderer Arbeiten fanden sich jedoch schwankende Angaben zwischen 30% und 90%. Mit steigender Empfindlichkeit der Nachweismethode nimmt zwangsläufig auch die Rate positiver Ergebnisse zu. Die streuenden Angaben mögen danach auch auf verschiedene Standards und Antiseren zurückzuführen sein (83). Eine Kombination von AFP-Bestimmungen und Leberszintigraphie ist nach TONAMI (88) mit einer diagnostischen Genauigkeit von 93% in der Erkennung des primären Leberzellkarzinoms verbunden.

Selbst bei der radioimmunologischen Bestimmung von AFP, die eine hohe Empfindlichkeit aufweist, wird von Leberzellkarzinomen berichtet, die nicht mit einer Erhöhung des AFP-Titers im Serum vergesellschaftet sind. Dies stützt die Hypothese von der Existenz AFP bildender und nicht AFP bildender Hepatome. Eine Beziehung zwischen

dem Gehalt an AFP und der Entdifferenzierung des Tumors scheint zu bestehen. Andere Zusammenhänge wie Größe des Tumors und biochemische Werte werden in der Literatur zum Teil recht widersprüchlich dargestellt.

Bei Teratoblastomen und Teratomen der Testes und des Ovars sind bei ungefähr 50% der Fälle positive Befunde erhoben worden. Andere embryonale Tumoren wie das Seminom, das Chorionepitheliom, das Neuroblastom und der Wilms Tumor sind jedoch nicht von einer Erhöhung der AFP-Werte im Serum begleitet. Isofern kommt dem AFP differentialdiagnostische Bedeutung zu. Es muß hierbei jedoch auch berücksichtigt werden, daß Lebererkrankungen bei Kleinkindern und insbesondere bei Säuglingen häufig zu falsch positiven Ergebnissen führen. Daraus kann ersehen werden, daß die Früherkennung und Diagnostik auch des Teratoms nur mit Vorbehalten und immer unter Berücksichtigung der klinischen Befunde interpretiert werden darf (89).

Wie beim CEA liegt die klinische Bedeutung von AFP Bestimmungen nicht in der Früherfassung von teratogenetischen Tumoren und dem primären Lebertellkarinom, vielmehr dienen wiederholte Bestimmungen des AFP der Kontrolle des Therapieerfolges (90). Eine Beeinflussung der AFP-Werte durch die chirurgische Behandlung, die Zytostatikatherapie und die Bestrahlungen ist jedoch nicht auszuschließen, so daß die Veränderungen der AFP-Spiegel nicht unbedingt zuverlässige Aussagekraft bezüglich Metastasierung und Rezidiven haben (83).

3.3.3.2.3. α_2 H-Fetoprotein

Bis jetzt ist noch sehr wenig über dieses eisenhaltige Makroglobulin bekannt. Mit der Radioimmundiffusionsmethode ist es nach BUFFE möglich, bis zu 1,5 ng/ml Serum nachzuweisen. Erhöhte Spiegel kommen bei den verschiedensten Tumoren vor. Bei Kindern sollen erhöhte Spiegel bei benignen Erkrankungen nicht zu verzeichnen sein. Für die in diesem Zusammenhang interessierenden Tumoren soll ein Überblick über die Rate positiver Ergebnisse nach BUFFE, MARTIN und WADA gegeben werden.

Tumor	Rate erhöhter Spiegel von α_2 H-Fetoprotein
Nephroblastom	24/27
Neuroblastom	20/26
Teratom	14/20
Hepatom	19/29

Tab. 10: Häufigkeit erhöhter α_2 H-Fetoprotein-Titer
bei verschiedenen Tumoren

Es liegen jedoch noch keine genaueren Kenntnisse über das Vorkommen dieses Makroglobulins vor. Es ist auch noch unklar, ob es mit Ferritin identisch ist, das in verschiedenen Isoenzymen zu existieren scheint. Der Wert von AFP Bestimmungen in der Diagnostik von Kindertumoren und der Verlaufskontrolle der Therapie können noch nicht abgeschätzt werden (68,91).

3.3.3.3. Immunkomplexe

Mehrere Versuche über den immunologischen Nachweis von Tumor-Marker-Substanzen haben zu der Annahme geführt, daß Antigen-Antikörper-Komplexe auf der Basalmembran des Glomerulums abgelagert würden. SAMOYDA (93) unternahm den Versuch, in Sera mehrerer Patienten mit malignen Tumoren nach solchem Material zu suchen. Mit Hilfe eines monoklonalen Rheumafaktors konnten bei einem Drittel der Patienten mit metastasierenden Tumoren IgG Aggregate nachgewiesen werden. Die höchste Rate an erhöhten Spiegeln von Immunkomplexen wurden beim metastasierenden Mammakarzinom (42%) und dem metastasierenden Lungenkarzinom mit 33% gefunden. Welcher Art diese Immunkomplexe sind, konnte noch nicht geklärt werden. Verschiedentlich wurde von einer positiven Rate von 50% bei malignen Erkrankungen berichtet, als Früherkennungsmaßnahme sind diese Tests nicht brauchbar.

ALLERTON, SEIERLE UND WISE (46, 48, 49) gelang es, bestimmte extracelluläre Produkte beim Wilms Tumor nachzuweisen. Es handelt sich dabei um Material, das Mukopolysaccharide enthält und weder im Serum noch in der Hiere. Gesunder gefunden werden konnte. Die Lagerwert und Menge dieser Substanzen scheint in Korrelation mit dem Wachstum des Tumors zu stehen. Es wurden jedoch auch Neuroblastome ohne diese Komponenten im Tumorge- webe gefunden. Auch im Serum der Patienten konnten diese Substanzen nicht nachgewiesen werden.

3.4. Schlußfolgerungen

Die Erkennung von 8 von 51 (16%) intraabdomineller Tumoren kann als erfolgreicher Beginn der Bemühungen zur Verbesserung der Früherkennung dieser Tumoren gewertet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Vorsorgeprogramme ursprünglich auf die Früherfassung anderer Krankheitsgruppen ausgerichtet waren. Unsere Ergebnisse lassen daher erwarten, daß dieser Prozentsatz von Tumoren, der durch die Vorsorgeuntersuchungen erkannt wurde, noch gesteigert werden kann.

Am 1. Januar 1977 wurde eine weitere Vorsorgeuntersuchung zusätzlich zu den fünf bestehenden im ersten Lebensjahr eingeführt. Sie erfaßt die Kinder im Alter von 6 bis 7 Lebensmonaten. Das Netz der Untersuchungstermine ist somit noch engmaschiger geworden und man kann erwarten, daß sich dies günstig auf die Zahl der frühzeitig entdeckten Tumoren auswirken wird. Die Vorsorgeuntersuchungen werden im ersten Lebensjahr von 60% der Eltern genutzt, wogegen die späteren Untersuchungstermine nur mehr von 20% wahrgenommen werden (2).

Durch eine Aufnahme der malignen Bauchtumoren bei Kindern in den Kennziffernkatalog würde der Pädiater in der Praxis ein größeres Augenmerk auf diese Erkrankungsgruppe legen. Lediglich der Hinweis auf pathologische Resistenzen im Abdomen erscheint uns zu gering. Der Arzt sollte durch die Erwähnung der Tumoren erinnert werden, daß unklare Leber- und Milzvergrößerung immer auf einen Tumor hinweisen und der detaillierten Abklärung bedürfen. Dasselbe gilt auch für fragliche Resistenzen im Abdomen, die auch nach Darmentleerung bestehen bleiben. Durch i.v.-Pyelogramm und Ultraschalldiagnostik läßt sich dann

ein Tumor ausschließen oder schon frühzeitig der Behandlung zuführen. Inzwischen ist auch die Ganzkörpercomputertomographie zu einem wichtigen Hilfsmittel in der Tumordiagnostik geworden.

Über die Wachstumsgeschwindigkeit der verschiedenen Bauchtumoren, wovon ja wesentlich die Frühdiagnostik abhängt, ist noch wenig bekannt. Unsere Ergebnisse und die Studien von GROSSMAN (92) über den klinischen Verlauf beim Wilms Tumor erlauben den Schluß, daß bei den Wilms Tumoren, die einen Großteil unserer Fälle ausmachen, eine Zeitspanne von 3 Monaten zwischen subklinischem Tumor und palpabler Resistenz kaum unterschritten wird. Damit wäre durch die Verbesserung der Vorsorgeuntersuchung einerseits durch den zusätzlichen Untersuchungstermin im sechsten Lebensmonat und andererseits durch die noch ausstehende Nennung der Tumoren im Kennziffernkatalog eine echte Chance gegeben, Bauchtumoren früher als bisher zu diagnostizieren.

Insbesondere beim abdominellen Neuroblastom wird es immer Tumoren geben, die schon bei nicht palpablem Primärtumor Metastasen gesetzt haben. Die Einführung von Screeningverfahren zur Suche nach solchen Fällen ist daher wünschenswert. Eine sichere Diagnosestellung kann allerdings durch diese Verfahren nicht gewährleistet werden. Da andere laborchemische Untersuchungstechniken auf tumorassoziierte Antigene und Immunkomplexe sich noch im Experimentierstadium befinden, bleibt die Palpation des Abdomens zur Zeit die einzige Methode zur Verbesserung der Früherkennung.

Jeder Pädiater und jeder andere Arzt, der Vorsorgeuntersuchungen bei Kindern durchführt, sollte wissen: Bei unklaren Resistenzen im Abdomen stets an einen

Bauchtumor denken! Eine weitergehende Diagnostik läßt einen Bauchtumor sicher ausschließen. Wenn sich der Tumorverdacht erhärten läßt, bleiben dem Patienten durch die frühe Entdeckung ein Großteil der Leiden und eventuelle Spätschäden aufgrund einer radikalen Therapie erspart. Außerdem werden durch die frühzeitig einsetzende Behandlung Kosten gespart. Um den Arzt zur sorgfältigen Palpation des Abdomens am entspannten Kind anzuhalten, geht unsere Bitte an den Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen, die Neubildungen in den Kennziffernkatalog des Vorsorgehefts aufzunehmen.

4. Zusammenfassung

Von den 51, zwischen dem 1.7.1971 und dem 31.3.1977 in die Universitätskinderklinik Erlangen und die Städtische Kinderklinik Nürnberg eingelieferten Kindern mit Bauchtumoren wurden acht anlässlich einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt. Sieben der Kinder waren weniger als 1 Jahr alt. Die Diagnosestellung erfolgte also in einem Zeitraum engmaschiger Überwachung. Bei vier von acht Kindern wurde als Einweisungsdiagnose "Tumor" angegeben. Bei den Tumorpatienten, die anlässlich einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt wurden, wurden 5 Tumoren im Stadium I, je einmal Stadium II und III festgestellt. Im Gegensatz dazu waren bei den übrigen Patienten bereits fortgeschrittenere Stadien bei Diagnosestellung vorhanden.

Da sämtliche laborchemischen Untersuchungen zur Früherkennung kindlicher Tumoren sich erst im Experimentalstadium befinden, beschränken sich die Früherkennungsmaßnahmen auf die sorgfältige Palpation und Inspektion des Abdomens. Unsere eigenen Beobachtungen über die Wachstumsgeschwindigkeit von Tumoren lassen vermuten, daß bei sorgfältiger Palpation des Abdomens und weitergehender Diagnostik bei fraglichen Befunden sich eine echte Frühdiagnostik dieser Tumoren erzielen läßt. Somit erscheint es wünschenswert, daß die Krankheitsgruppe der Bauchtumoren in den Kennziffernkatalog der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen aufgenommen wird. Es ist zu erwarten, daß sich durch die Einführung der zusätzlichen Untersuchung zwischen dem sechsten und siebten Lebensmonat die Früherkennung von malignen Tumoren im Rahmen der Vorsorge noch erfolgreicher gestalten läßt.

5. Literaturverzeichnis

1. Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen
Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des vierten Lebensjahres
Dtsch. Ärzteblatt 51: 3321-3324, 1976
2. HERWIG, E.
Krankheitsfrüherkennung Säuglinge und Kleinkinder
Aufbereitung und Interpretation der Untersuchungsergebnisse aus den gesetzlichen Früherkennungsmaßnahmen 1972
Bericht des Battelle-Instituts e.V. Frankfurt
Deutscher Ärzte-Verlag GmbH Köln, 1975
3. DEHME, J.
Fortbildungskongress der BÄK in Davos, 1977
Selecta 49: 4112, 1977
4. MILLER, R.W., FRAUMENI, J.F., Jr., HILL, J.A.:
Neuroblastoma epidemiologic approach to its origin
Amer. J. Dis. Child. 115: 253, 1968
5. COCHRAN, W., FROGATT, P.:
Bilateral nephroblastoma in two sisters
J. Urol. 97: 216, 1967
6. MENG, C.H., ELKIN, M.:
Angiographic manifestations of Wilms Tumor
Radiology 105: 95, 1969

7. JEREB, B., EKLUND, G.:
Factors influencing the cure rate in nephroblastoma
Acta Radiologica (Therapy) 12: 84, 1973
8. WOLFF, J.A.:
Advances in the treatment of Wilms Tumor
Cancer 35: 901-904, 1975
9. LAMPERT, F.:
Krebs im Kindesalter, Vierte Auflage
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore,
1977
10. D'ANGIO, G.J.:
Management of children with Wilms Tumor
Cancer 30: 1528-1538, 1972
11. EVANS, A.E., D'ANGIO, G.J., NEWTON, W.A.,
RANDOLPH, J.:
A proposed clinical staging for children with
neuroblastoma
Cancer 27: 374-378, 1971
12. INNIS, M.D.:
Nephroblastoma: Index cancer of Childhood
Med. J. Austr. 2: 322, 1973
13. YOUNG, J.L., Jr., MILLER, R.W.:
Incidence of malignant tumors in children
J. Ped. 86: 254-258, 1975
14. INNIS, M.D.:
Nephroblastoma: Possible index cancer of childhood
Med. J. Austr. 1: 18-20, 1972

15. MILLER, R.W., FRAUMENI, J.F., Jr., MANNING, M.D.:
Association of Wilms Tumor with aniridia,
hemihypertrophie and other congenital malformations
New Engl. J. Med. 270: 922-927, 1964
16. FRAUMENI, J.F., Jr., GEISER, C.P., MANNING, M.D.:
Wilms Tumor and congenital hemihypertrophie
Report of five new cases and review of literature
Pediatrics 40: 886-889, 1967
17. LEDLIE, E.M., MYNORS, L.S., DRAPER, G.J.,
GORBACH, P.D.:
Natural history and treatment of Wilms Tumor
An analysis of 335 cases occurring in England
and Wales 1962-1966
Brit. Med. J. 4: 195-200, 1970
18. PENDERGRASS, T.W.:
Congenital anomalies in children with Wilms Tumor
Cancer 37: 103-109, 1976
19. LEMERLE, J., TOURNADE, M.-F., et al.:
Wilms Tumor: Natural history and prognostic factors
A retrospective study of 248 cases, treated at the
Institut Gustave-Roussy 1952-1967
Cancer 37: 2557-2566, 1976
20. PILLING, G.P.:
Wilms Tumor in seven children with congenital
aniridia
J. Ped. Surg. 10: 87-95, 1975
21. FRAUMENI, J.F., Jr.:
The aniridia Wilms Tumor Syndrome
Birth Defects Orig. Art. ser. V.: 198, 1969

22. BOND, J.V.:
Bilateral Wilms Tumor
Lancet 13: 482-484, 1975

23. KOBAYASHI, N., FURUKAWA, T., TAKATSU, T.:
Congenital anomalies in children with malignancy
Paediatr. Univ. Tokyo 16: 31, 1968

24. LEEN, R.L.S., WILLIAMS, J.G.:
Bilateral Wilms Tumor, seven personal cases with
observations
Cancer 28: 802-806, 1971

25. JEREB, B., SANDSTEDT, B.:
Structure and size versus prognosis in nephroblastoma
Cancer 31: 1473-1481, 1973

26. HÜNIG, R., LANG, W., WAGNER, H.P., WALTHER, E.:
Zur kombinierten Radio- und Chemotherapie
des Nephroblastom (Wilms Tumor)
Strahlentherapie 147, 2: 117-128, 1974

27. FLEMING, I.D., JOHNSON, W.:
Clinical and pathological staging as a guide
in the management of Wilms Tumor
Cancer 26: 660-665, 1970

28. RAGAB, A., VIETTI, T., CRIST, W., PEREZ, C.,
McALLISTER, W.:
Bilateral Wilms Tumor
A review
Cancer 30: 983-987, 1972

29. ALBERS, D.D., BELL, A.H., KALMON, F.H., NICHOLSON, V.H.:
Pulmonary excision for solitary metastases
from a Wilms Tumor with apparent cure
J. Urol. 56: 43-45, 1961

30. SOPER, R.T.:
Management of recurrent metastatic Wilms Tumor
Surgery 50: 555-559, 1961
31. WHITE, J.G., KRIVIT, W.:
Surgical excision of pulmonary metastases
Pediatrics 29: 927-932, 1962
32. EHRLICH, R.M., GOODWIN, W.:
The surgical treatment of nephroblastoma (Wilms Tumor)
Cancer 32: 1145-1149
33. LEMERLE, J., TOURNADE, M.F., SARRAZIN, D.,
VALAYER, J.:
Tumours of the kidney
Cancer in children - Clinical management
Union internationale contre le cancer
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975
252-267
34. SUTOW, W.W.:
Chemotherapy in Wilms Tumor
Cancer 32: 1150-1153, 1973
35. BELLANI, F.F., GASPARINI, M., BONADONNA, G.:
Adriamycin in Wilms Tumor previously treated
with chemotherapy
Europ. J. Cancer 11: 593-595, 1975
36. GERBER, M.A., GILBERT, E.M., CHUNG, K.J.:
Adriamycin cardiotoxicity in a child with Wilms
Tumor
J. Ped. 87: 629-632, 1975

37. FINKELSTEIN, J., HITTLE, R., HAMMOND, D.:
Evaluation of a high dose cyclophosphamide
regimen in childhood tumors
Cancer 23: 1239, 1969
38. PRIESTLEY, J.B.:
The laboratory basis for the clinical treatment
of Wilms' Tumor
J. Urol. 107: 696-704, 1972
39. D'ANGIO, G.J., EVANS, A.E., BRESLOW, N. et al.:
The treatment of Wilms' Tumor
Cancer 38: 633-646, 1976
40. SCHWARTZ, A.D., LEE, H., BAUM, E.S.:
Leukemia in children with Wilms Tumor
J. Pediatr. 87: 374, 1975
41. HECKER, W.Ch., SCHIERSMANN, S.:
Prinzipien und Ergebnisse in der Behandlung
kindlicher Krebserkrankungen
Dargelegt am osteogenen Sarkom, Wilmstumor und
Neuroblastom
Münch. med. Wschr. 116, Nr. 22: 1143-1152, 1974
42. PEREZ, C., KAIMAN, H.A., KEITH, J., MILL, W.B.,
VIETTI, T.J., POWERS, W.E.:
Treatment of Wilms' Tumor and factors affecting
prognosis
Cancer 32: 609-617, 1973
43. POCHEDLY, C., STRAUSS, L.:
Histogenesis and pathology of neuroblastoma
in: Neuroblastoma, ed. POCHEDLY, C.
Publishing Sciences Group, Inc. 1976: 155-180

44. VOÖTE, P.A., van PUTTEN, W.J., BURGERS, J.M.V.:
Tumours of the sympathetic nervous system
in: Cancer in children - Clinical management
Union internationale contre le cancer
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975:
138-148
45. POCHEDLY, C.:
Ganglioneuroma
in: Neuroblastoma, ed. POCHEDLY, C.
Publishing Sciences Group, Inc. 1976, 217-236
46. SIEGENTHALER, W., BECKERHOFF, R.:
Nebennierenmark
in: Klinische Pathophysiologie, hrsg. von SIEGENTHALER, W.
3. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976: 365-366
47. POCHEDLY, C.:
Neuroblastoma in infancy
in: Neuroblastoma, ed. POCHEDLY, C.
Publishing Sciences Group, Inc. 1976: 1-34
48. CHATTEN, J., VOORHESS, M.L.:
Familial neuroblastoma
New Engl. J. Med. 277: 1230, 1967
49. HELSON, C., BLASCO, P., MURPHY, M.L.:
Familial neuroblastoma
Clin. Res. 17: 614, 1969
50. WAGGET, J., AHERNE, G.:
Familial neuroblastoma
Arch. Dis. Childh. 48: 63, 1973

51. DONATH, A., KÄSER, H., ROOS, B., ZIEGLER, W.,
OETLIKER, O., COLOMBO, J.P., BETTEX, M.:
Le phéochromocytome familial
Helv. Paed. Acta 20: 1, 1965

52. HELSON, L.:
Neuroblastoma: Early diagnosis a key to successful
treatment
in: Clinical Management of cancer in children,
ed. POCHEDLY, C.
Acton MA Publishing Sciences Group 1975: 61-74

53. POCHEDLY, C.:
Neuroblastoma in the neck, chest abdomen and pelvis
in: Neuroblastoma, ed. POCHEDLY, C.
Publishing Sciences Group, Inc. 1976: 59-91

54. LA BROSSE, E.H., COMDY, E., BOHUON, C., ZUCKER, J.-M.,
SCHWEISGUTH, D.:
Catecholamine metabolism in neuroblastoma
J. Natl. Cancer Inst. 57: 633-638, 1976

55. Hormone aus: Wissenschaftliche Tabellen
CIBA-Geigy, Basle, 1968

56. PRASAD, K.N., MANDAL, B., KUMAR, S.:
Demonstration of cholinergic cells in human
neuroblastoma and ganglioneuroma
J. Pediatrics 73: 928, 1968

57. WIEBERDINCK, J.:
Foetal haemic metastasis
An explanation of the PEPPER type of metastasis
in adrenal neuroblastoma
Brit. J. Cancer II: 378, 1957

58. SHAW, A.:
Surgical management of neuroblastoma
in: Neuroblastoma, ed. POCHEDLY, C.
Publishing Sciences Group, Inc. 1976: 237-250
59. EVANS, A., ALBO, V., D'ANGIO, G.J., FINKLESTEIN, J.Z.,
LEIKEN, S., SANTULLI, T., WEINER, J., HAMMOND, G.D.:
Cyclophosphamid treatment of patients with localized
and regional neuroblastoma
Cancer 38: 655-660, 1976
60. NESBIT, M.E., KERSEY, J., FINKLESTEIN, J.,
WEINER, J., SIMMONS, R.:
Immunotherapy and chemotherapy in children
with neuroblastoma
J. Natl. Cancer Inst. 57: 717-720, 1976
61. KOOP, E.C., SCHNAUFER, L.:
The management of abdominal neuroblastoma
Cancer 35: 905-909, 1975
62. DONOHUE, J.P., GARRETT, R.A., BAEHNER, R.L.,
THOMAS, M.H.:
The multiple manifestations of neuroblastoma
Transact. Amer. Ass. of Gen.-Urin. Surg. 65:
102-107, 1973
63. WILSON, M.K., DRAPER, G.J.:
Neuroblastoma, its natural history and prognosis:
A study of 487 cases
Brit. Med. J. 3: 301-307, 1974
64. BRESLOW, N., McCANN, B.:
Statistical estimation of prognosis for children
with neuroblastoma
Cancer Res. 31: 2098-2103, 1971

65. WOODDARD, J.R., GAY, B.B., RUTHERFORD, C.R., Jr.:
The incipient Wilms' Tumor
Pediat. Radiol. 3: 81-85, 1975
66. LI, F.P., BISHOP, Y., KATSIIOULES, C.:
Survival in Wilms' Tumor
Lancet 5: 41-42, 1975
67. HENDERSON, M.:
Validity of screening
Cancer 37: 573-581, 1976
68. NEVILLE, A.M., GRIGOR, K., HEYDERMAN, E.:
Clinopathological role of tumour index substances
in paediatric neoplasia
J. Clin. Pathology 29: 1026-1032, 1976
69. NEVILLE, A.M., COOPER, E.H.:
Biochemical monitoring of cancer
A review
Ann. clin. Biochem. 13: 283-305, 1976
70. LEDNARD, A.S., ROBACK, S.A., NESBIT, M.E., Jr.,
FREIER, E.:
The VMA Test strip: a new tool for mass screening,
diagnosis and management of catecholamine-secreting
tumors
J. Ped. Surg. 7: 528-531, 1972
71. GITLOW, S.E., BERTANI, L.M., RAUSEN, A., GRIBETZ, D.,
DZIEDZIC, S.W.:
Diagnosis of neuroblastoma by qualitative and
quantitative determination of catecholamine
metabolites in urine
Cancer 25: 1377-1383, 1970.

72. MASON, G.H., HART-MERCER, J., MILLER, E., et al.:
Adrenalin secreting neuroblastoma in an infant
Lancet 273: 322-325, 1957
73. LA BROSSE, E.H.:
Biochemical diagnosis of neuroblastoma:
Use of a urine spot test
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 9: 39, 1968
74. BRAY, P.F., WU, J.T., MYERS, G.G.:
Reliable chemical diagnosis of neuroblastoma
better than screening
New Engl. J. Med. 295: 230-231, 1976
75. EBINGER, G., VERHEYDEN, R.:
Thin layer chromatographic screening test for
urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol;
results from cases of secreting neuroblastoma
Z. klin. Biochem. 13. Jg.: 213-214, 1975
76. GOLD, P., FREEDMAN, S.O.:
Demonstration of tumor specific antigens in human
colonic carcinomata by immunological tolerance
and absorption techniques
J. Exp. Med. 121: 439-462, 1965
77. THOMSON, D.M.P., KRUPPEY, J., FREEDMAN, S.O., et al.:
The radioimmunoassay of circulating carcino-
embryonic antigen of the human digestive system
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 64: 161-167, 1969
78. HANSEN, H.J., HAGER, H.J., COHEN, H., et al.:
Induction of an antisera monospecific for
carcinoembryonic antigen
Clin. Res. 19: 53, 1971

79. ONIZAWA, S., WATANABE, S., YAGURA, T.,
YASUTOMI, M., YAMAMURA, Y.:
Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen and
clinical significance of its level in plasma
Gann, 67: 371-378, 1976
80. REYNOSO, G., CHU, T.M., HOLYOKE, D., et al.:
Carcinoembryonic antigen in patients with
different cancers
JAMA 220: 361-365, 1972
81. HELSON, L., GHAVIMI, F., WU, C.-J., et al.:
Carcinoembryonic antigen in children with
neuroblastoma
J. Natl. Cancer Inst. 57: 325-326, 1976
82. LO GERFO, P., KRUPPEY, J., HANSEN, H.J.:
Demonstration of an antigen common to several
varieties of neoplasia
Assay using zirconyl phosphate gel
New Engl. J. Med. 285: 138-148, 1971
83. LAMERZ, R., FATCH-MOGHADAM, A.:
Übersichten Carcinofetale Antigene
I. Alpha-Fetoprotein
Klin. Wschr. 53: 147-169, 1975
84. BUFPE, D.:
Fetoproteins and children's tumors
Gann 14: 117, 1973
85. BUFPE, D., RIMBAUD, C.:
L'alpha₁-foetoprotéine dans les atteintes
hépatiques et les maladies métaboliques de l'enfant
Biomed. 19: 172, 1973

86. MAWAS, C., BUFFE, D., LEMERLE, J., SCHWEISGUTH, O.,
BURTIN, P.:
Recherche immunologique de l'alpha₁-foetoprotéine
ou fœtuine dans les tumeurs primitives du foie
et les teratomes malins de l'enfant
(A propos de 18 cas positifs)
Arch. Franç. Pédiatr. 26: 779, 1969
87. MAWAS, C., BUFFE, D., SCHWEISGUTH, O., BURTIN, P.:
Alpha₁-foetoprotein and children's cancer
Rev. Europ. clin. Biol. 16: 430, 1971
88. TONAMI, N., ABURANO, T., HISADA, K.:
Comparison of alpha₁ fetoprotein radioimmunoassay
method and liver scanning for detecting
primary hepatic cell carcinoma
Cancer 36: 466-470, 1975
89. ABELEV, G.J.:
Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association
with malignant tumors
Adv. in Cancer Res. 14: 295-358, 1971
90. MATSUMOTO, Y., SUZUKI, T., ONO, H., NAKASE, A.,
HONJO, I.:
Evaluation of hepatoma chemotherapy by alpha-
fetoprotein determination
Am. J. Surg. 132: 325-328, 1976
91. LAURENCE, D.J.R., NEVILLE, A.M.:
Foetal antigens and their role in the diagnosis
and clinical management of human neoplasms
Brit. J. Cancer 26: 335-355, 1972

92. GROSSMAN, H.:
Observing the growth of Wilms' Tumor
Rad. 121: 697-700, 1976
93. SANDOYA, E., McDUFFIE, F.C., NELSON, A.M., GO, V.L.W.,
LUTHRA, H.S., BRUMFIELD, H.W.:
Immunglobulin complexes in sera of patients
with malignancy
Int. J. Cancer 19: 12-17, 1977
94. ALLERTON, S.E., BEIERLE, J.W., POWARS, D.R.,
BAVETTA, L.A.:
Abnormal extracellular components in Wilms Tumor
Cancer Res. 30: 679- 683, 1970
95. WISE, H.S., ALLERTON, S.E., TRUMP, B.V., POWARS, D.R.,
BEIERLE, J.W.:
A fetuin-like antigen from human nephroblastoma
Int. J. Cancer 16: 199-210, 1975
96. BEIERLE, J.W., WISE, H.S., TRUMP, B.V., ALLERTON, S.E.:
Isolation of Wilms' Tumor antigens by chelation
Clin. Chim. Acta 61: 411-414, 1975

L e b e n s l a u f

Luitgard Jensen

5. 8.1955	Geburt in Bamberg als Tochter der Eheleute Leonhard und Marianne Bauernfeind geb. Merklein
1. 6.1979	Heirat

Schul Ausbildung:

1961 - 1965	Volksschule in Bamberg
1965 - 1974	Gymnasium der Englischen Fräulein in Bamberg
22. 6.1974	Reifezeugnis

Studium:

WS 74/75	Beginn des Studiums der Medizin an der Julius-Maximilian-Universität in Würzburg
WS 75/76	Fortsetzung des Studiums an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
27. 8.1976	Ärztliche Vorprüfung
26. 8.1977	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
21. 8.1979	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
14.10.1980	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

